

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

by reacting azetidine deriv. with phosphorus cpd. and cyclising.  
 DC B02  
 PA (SANY) SANKYO CO LTD  
 CYC 1  
 PI JP 04368386 A 921221 (9305)\* 34 pp <--  
 ADT JP 04368386 A JP 91-145906 910618  
 PRAI JP 91-145906 910618  
 AB JP04368386 A, UPAB: 931119

Carbapenem derivs. (IV) are prepd. by reacting cpd. (I) and P(R8)<sub>3</sub> (II) to give cpd. (III) followed by cyclisation. In formulae, A = 4-7 membered heterocyclic gp. having O, S or N-R<sub>4</sub>; R<sub>4</sub> = H, protecting gp. of NH, opt. subst. lower alk(en)yl or -C(=NR<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; R<sub>5</sub> = H or protecting gp. of NH; R<sub>6</sub> = H or lower alkyl; R<sub>1</sub> = opt. subst. lower alkyl, alkenyl, alkoxy, allyloxy, alkylthio, arylthio, dialkylamino, or (a); R<sub>7</sub> = protecting gp. of NH. or opt. subst. lower alkyl, p and q = 1, 2 or 3; R<sub>2</sub> = H or protecting gp. of COOH; R<sub>3</sub> = H or protecting gp. of OH; R<sub>8</sub> = alkoxy, aryloxy or dialkylamino.

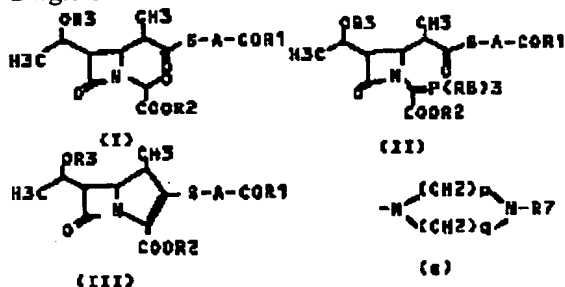
Cpds. (I) and 2-6 mole equiv. of (II) opt. in solvent (e.g. hexane, benzene, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc, CH<sub>3</sub>CN and MeNCHO) at 30-150 deg.C for 2-20 hrs. and the excess cpds. (II) and by-prod. (phosphoric acid deriv.) are distilled off under reduced pressure to give cpds. (III). Cpds. (III) are cyclised by heating in subst. aromatic hydrocarbons (e.g. toluene, mesitylene and chlorobenzene) at 100-170 deg.C for 2-30 hrs. and evaporation under reduced pressure followed by chromatography to give cpds. (IV).

USE/ADVANTAGE - Prepn. of antibacterial carbapenem cpds. (IV) having complicated substituents at 2-position with simple method.

In an example, a mixt. of 500 mg of (3S,4S)-4-((R)-1-(((2S,4S)-2-(allyloxy-carbonyl)-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio)-carbonyl)ethyl)-3-((R)-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)ethyl)-1-(4-nitrobenzyl oxyoxalyl)-2-azetidinone and 600 microl of triethylphosphite was heated at 50 deg.C for 6 hrs. in N<sub>2</sub> stream. The reaction mixt. was washed with hexane and resultant oily cpd. was dissolved in 25 ml of mesitylene and refluxed for four hrs. in N<sub>2</sub> stream. The reaction mixt. was condensed and chromatographed to give 387 mg of 4-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-(allyloxycarbonyl)-1-(4-nitrobenzyloxy carbonyl)-pyrrolidin-4-ylthio)-6-((R)-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)ethyl)-1-methyl-1-carbapen-2-em-3-carboxylate with a yield of 80%.

0/0

Dwg.0/0



START LOCAL KERMIT RECEIVE PROCESS

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-368386

(43) 公開日 平成4年(1992)12月21日

(51) Int.Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 477/00

7019-4C

C 0 7 D 487/ 04

1 3 4

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願平3-145906

(22) 出願日 平成3年(1991)6月18日

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 老田 貞夫

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 田中 輝夫

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 森 誠

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

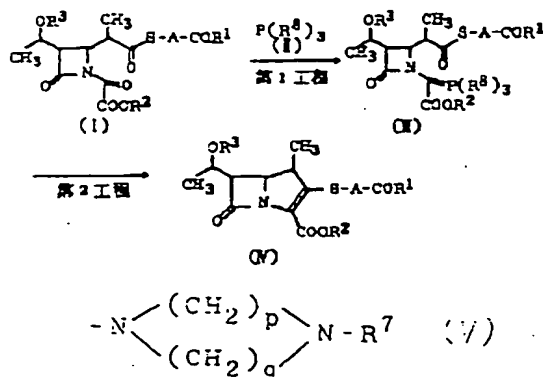
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1-メチルカルバベネム-3-カルボン酸の製造法

(57) 【要約】

【構成】式(I)化合物に、式(II)化合物を反応させて、式(III)化合物とし、これを開環するカルバベネム誘導体(IV)の製法。

〔式中、AはO、SまたはN-R<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>はH、イミノ基の保護基、(置換)低級アルキル基、アルケニル基または-C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>(R<sup>5</sup>はHまたはイミノ基の保護基。R<sup>6</sup>はHまたは低級アルキル基。)を環内に有する4~7員環のヘテロシクリル基。R<sup>1</sup>は(置換基)低級アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ジアルキルアミノ基または式(V)に示される基(R<sup>7</sup>はイミノ基の保護基または(置換)低級アルキル基。p、qは1、2または3。R<sup>2</sup>はHまたはカルボキシ基の保護基。R<sup>3</sup>はHまたは水酸基の保護基を示し、R<sup>8</sup>はアルコキシ基、アリールオキシ基またはジアルキルアミノ基。〕

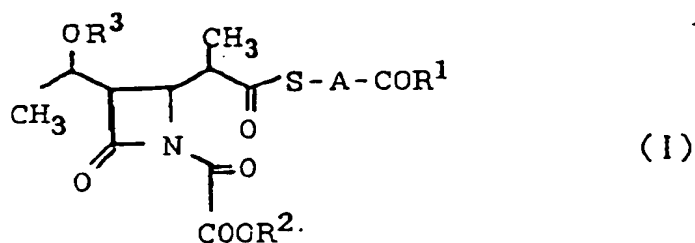


【効果】1-メチルカルバベネム誘導体(IV)のすぐれた製法である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

\* 【化1】



を有する化合物に、

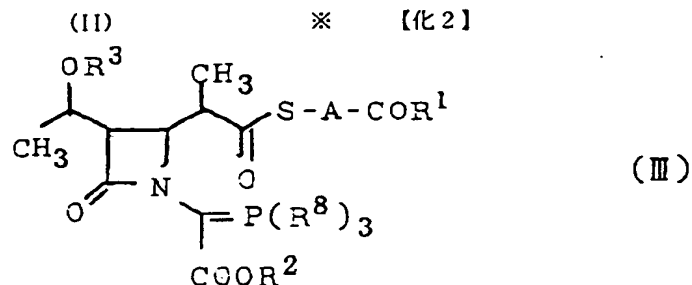
式

 $\text{P}(\text{R}^8)_3$ 

10※を有する化合物を反応させ

式

※ 【化2】

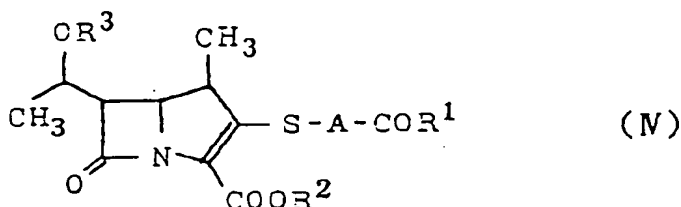


を有する化合物とし、これを開環することを持徴とする

式

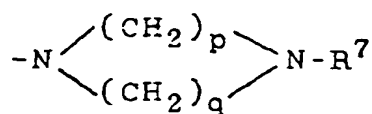
★ 【化3】

★



を有するカルバペネム誘導体の製法。上記式中Aは酸素原子、硫黄原子またはN-R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は水素原子、イミノ基の保護基、置換基を有してもよい低級アルキル基、アルケニル基または-C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup> (R<sup>5</sup>は水素原子またはイミノ基の保護基を示し、R<sup>6</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す。)を示す)を環内に有する4~7員環のヘテロシクリル基を示す。R<sup>1</sup>は置換基を有してもよい低級アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、アリルオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ジアルキルアミノ基または

【化4】



基 (R<sup>7</sup>はイミノ基の保護基または置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。p, qは互いに独立に、1, 2または3を示す。)を示す。R<sup>2</sup>は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示す。R<sup>3</sup>は水素原子または水酸基の保護基を示し、R<sup>8</sup>はアルコキシ基、アリールオキシ基またはジアルキルアミノ基を示す。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、すぐれた抗菌剤として知られている1-メチルカルバペネム誘導体の製法に関する。

【0002】

【従来技術】1位にメチル基を有するカルバペネム誘導体は、すぐれた抗菌活性、および体内でよい安定性を示すことが知られている。しかしながら天然から1位にメチル基を有するカルバペネム誘導体を得られていないので、その製法が種々検討されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】発明者等は2位に複雑な置換基を有する1-メチルカルバペネム誘導体の簡便な製法を見出し本発明を完成した。

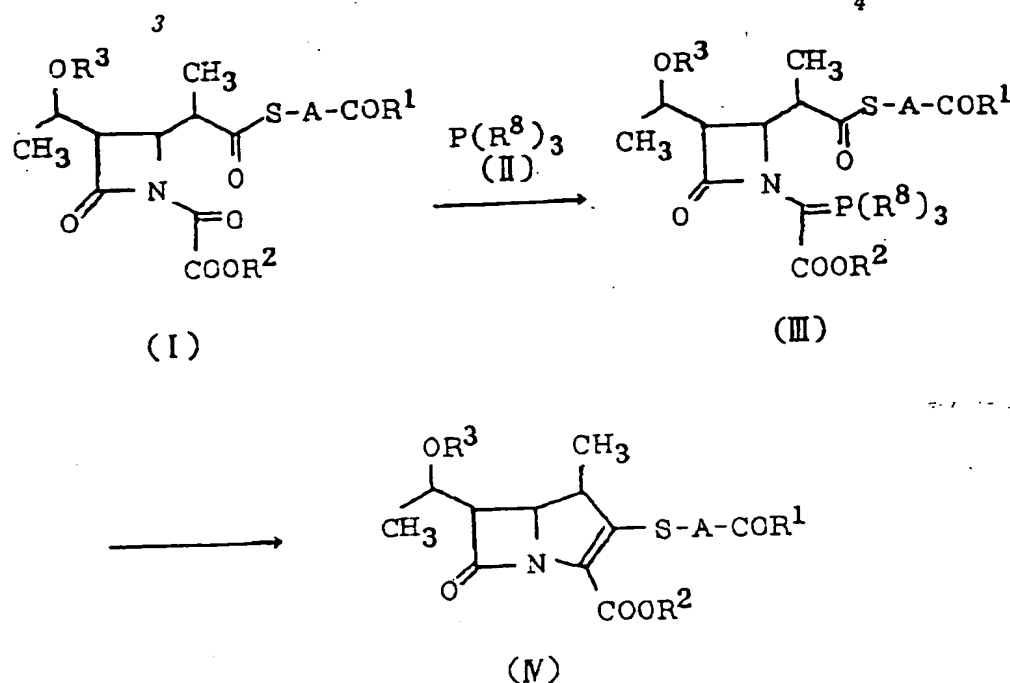
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式(I)の化合物に一般式(II)の化合物を反応させ、式(III)の化合物とし、これを開環させることによって式(IV)の化合物に導くことを持徴とするカルバペネム誘導体(IV)の製造法である。

【0005】

【化5】

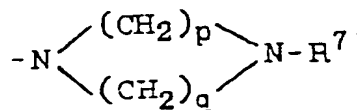
(3)



【0006】上記式中のAは酸素原子、硫黄原子またはN-R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup> は水素原子、イミノ基の保護基、置換基を有してもよい低級アルキル基、アルケニル基または-C(=NR<sup>5</sup>)-R<sup>6</sup> (R<sup>5</sup> は水素原子またはイミノ基の保護基を示し、R<sup>6</sup> は水素原子または低級アルキル基を示す。)を示す。)を環内に有する4~7員環のヘテロシクリル基を示す。R<sup>1</sup> は置換基を有してもよい低級アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ジアルキルアミノ基または

【0007】

【化6】



【0008】基 (R<sup>7</sup> はイミノ基の保護基、または置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。p, qは互いに独立に1, 2または3を示す。)を示す。R<sup>2</sup> は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示す。R<sup>3</sup> は水素原子または水酸基の保護基を示す。R<sup>8</sup> はアルコキシ基、アリールオキシ基またはジアルキルアミノ基を示す。

【0009】上記式中のA, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> およびR<sup>8</sup> について以下に具体的に説明する。

【0010】Aのヘテロシクリル基は、たとえばテトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、ピペリジンがあげられる。

【0011】R<sup>4</sup> の保護基は、たとえばtert-ブトキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基または4-ニトロベンジルオキシカルボニル基があげられる。

【0012】R<sup>4</sup> の置換基を有してもよい低級アルキル基の低級アルキル基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチルまたはイソブチルがあげられ、その置換基はたとえばシアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、スルファモイル基、スルフォ基、トリアルキルシリルオキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルカノイルアミノ基、アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルコキシカルボニル基、アラルコキシカルボニルオキシ基、ウレイド基、モノもしくはジアルキルカルバモイルオキシ基、カルバモイルオキシ基、モノもしくはジアルキルカルバモイルオキシ基、またはモノもしくはジアルキルアミノ基があげられる。

【0013】R<sup>4</sup> の置換基のトリアルキルシリルオキシ基；アルキルチオ基；アルキルスルホニル基およびモノもしくはジアルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基もしくはアミノ基のアルキル基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルがあげられる。R<sup>4</sup> の置換基のハロゲン原子は、たとえば弗素、塩素、臭素原子があげられる。R<sup>4</sup> の置換基のアルコキシ基およびアルコキシカルボニル基のアルコキシ基は、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシがあげられる。

【0014】R<sup>4</sup> の置換基のアルカノイルアミノ基およびアルカノイルオキシ基のアルカノイル基は、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルがあげられる。R<sup>4</sup> の置換基のアラルコキシカルボニル基およびアラルコキシカルボニルオキシ基のアラルコキシカルボニル基は、たとえばベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジル

オキシカルボニルがあげられる。R<sup>4</sup> のアルケニル基は、たとえばアリル、ブテニルがあげられる。R<sup>4</sup> が  $-C(=NR^5)R^6$  である場合のR<sup>5</sup> のイミノ基の保護基は、たとえばアリルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基があげられ、R<sup>6</sup> の低級アルキル基は、たとえばメチル、エチルまたはプロピル基があげられる。

【0015】R<sup>1</sup> の置換基を有してもよい低級アルキル基は、たとえばメチル、エチル、イソプロピル、ブチルがあげられる。R<sup>1</sup> のアルケニル基は、たとえばアリルまたはブテニルがあげられる。R<sup>1</sup> のアルコキシ基、アルキルチオ基、およびジアルキルアミノ基のアルキル基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルがあげられる。

【0016】R<sup>1</sup> のアリールチオ基は、たとえばフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ、4-メトキシフェニルチオまたはβ-ナフチルチオがあげられる。

【0017】R<sup>1</sup> のイミノ基の保護基は、たとえばホルミル、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルがあげられる。R<sup>1</sup> の置換基を有してもよい低級アルキル基の低級アルキル基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルがあげられ、その置換基は、前述したR<sup>1</sup> の置換基を有するアルキル基の置換基と同意義を示す。

【0018】R<sup>2</sup> のカルボキシ保護基は、たとえばメチル、エチルもしくはtert-ブチルのようなアルキル基；ベンジル、ジフェニルメチル、4-ニトロベンジルもしくは2-ニトロベンジルのようなアラルキル基；アリル、2-クロロアリルもしくは2-メチルアリルのようなアルケニル基；2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-ジプロモエチルもしくは2, 2, 2-トリプロモエチルのようなハロゲンアルキル基、2-トリメチルシリ

ルエチル基、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチルのようなアルカノイルオキシアルキル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルのようなアルコキシカルボニルオキシアルキル基、フタリジル、インダニル、メトキシメチルまたは2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチルがあげられる。

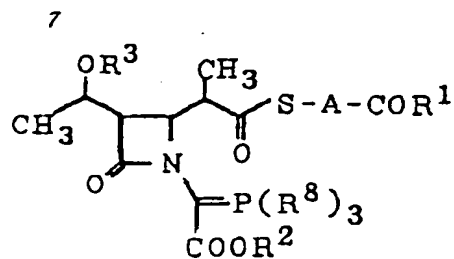
【0019】R<sup>2</sup> の水酸基の保護基は、たとえば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリルなどのシリル基、ベンジル、4-ニトロベンジル、2-ニトロベンジル、4-メトキシベンジルなどのアラルキル基；ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2-クロロアリルオキシカルボニル、2-メチルアリルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリプロモエチルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エチルオキシカルボニルなどの置換オキシカルボニル基；テトラヒドロピラニル、メトキシメチル、1-エトキシエチル、2-(トリメチルシリル)エチルオキシメチルなどのエーテル基またはクロロアセチル基を示す。

【0020】R<sup>3</sup> のアルコキシ基は、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシがあげられ、R<sup>3</sup> のアリールオキシ基は、たとえばフェノキシ、4-メチルフェノキシ、4-メトキシフェノキシがあげられ、R<sup>3</sup> のジアルキルアミノ基は、たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノがあげられる。

【0021】式(III)を有する化合物を第1表に例示する。

【0022】

【化7】



第 1 表

例	-A-COR <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>
1		PNB	TMS	OE <sub>t</sub>
2		PNB	TBS	OE <sub>t</sub>
3		PNB	TMS	OE <sub>t</sub>
4			TBS	OP <sub>r</sub>
5		PNB	TMS	OE <sub>t</sub>
6		PNB	TMS	OE <sub>t</sub>

【0023】


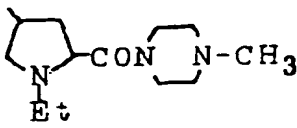

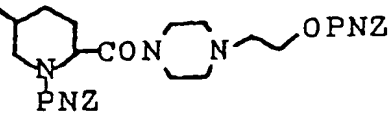
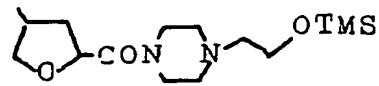
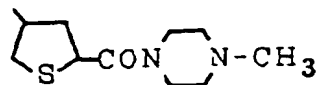
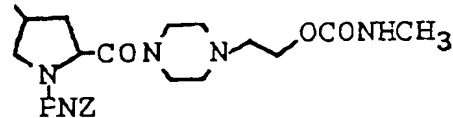
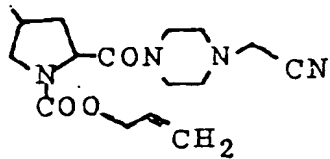

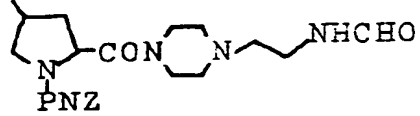
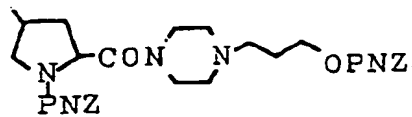
40 【化8】

	9		10	
7		PNB	TMS	OEt
8		PNB	TMS	OEt
9		PNB	TBS	OPr
10			TMS	OEt
11		PNB	PNZ	OEt
12		PNB	TMS	OPr <sup>1</sup>
13		PNB	TBS	OEt
14		PNB	TMS	OEt
15		PNB	TMS	OEt

【0024】

【化9】



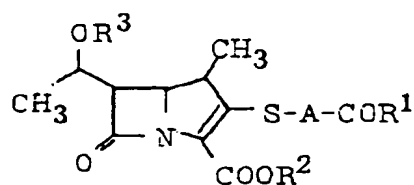
11		12		
16		PNB	PNZ	OEt
17			TMS	OEt
18		PNB	TMS	OEt
19		PNB	TMS	OEt
20		PNB	TBS	OPr
21		PNB	TMS	OEt
22			TMS	OPh
23		PNB	TMS	OEt
24		PNB	SiEt <sub>3</sub>	OEt

[0025]

[化10]

	13		14	
25		PNB	PNZ	OEt
26		PNB	TMS	OPr
27		PNB	TBS	OEt

【0026】式(IV)を有する化合物を第2表に例示する。 \* 【0027】  
\* 【化11】

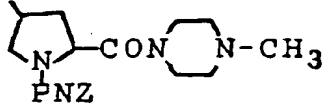
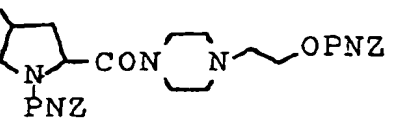
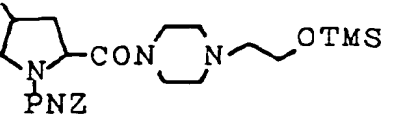
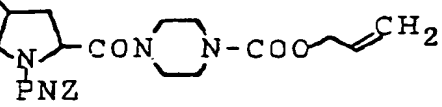
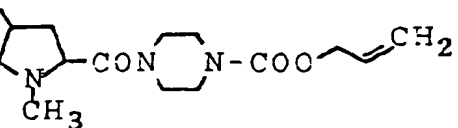
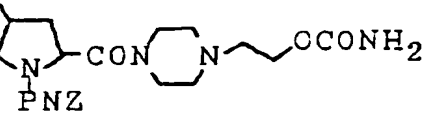
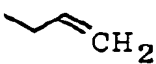
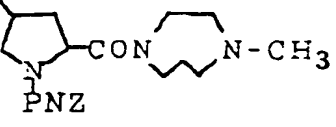
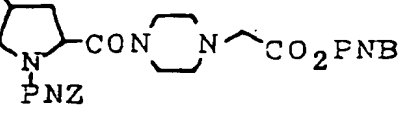
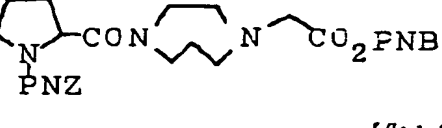


第 2 表

例	-A-COR <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1		PNB	TMS
2		PNB	TBS
3		PNB	TMS
4			TBS

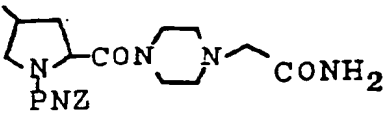
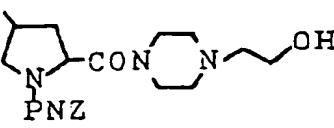
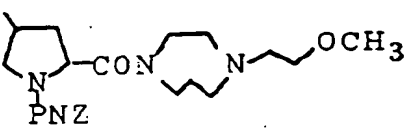
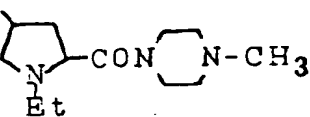
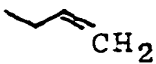
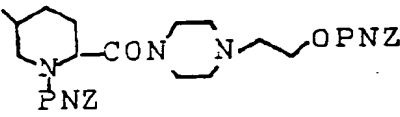
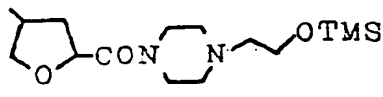
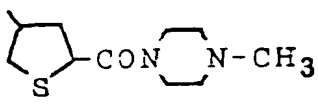
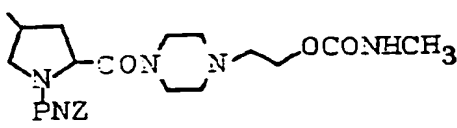
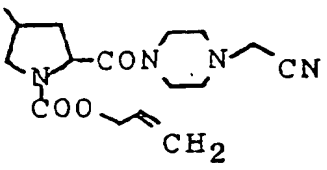
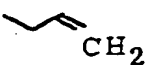
【0028】

【化12】

	15		16
5		PNB	TMS
6		PNB	TMS
7		PNB	TMS
8		PNB	TMS
9		PNB	TBS
10			TMS
11		PNB	PNZ
12		PNB	TMS
13		PNB	TBS

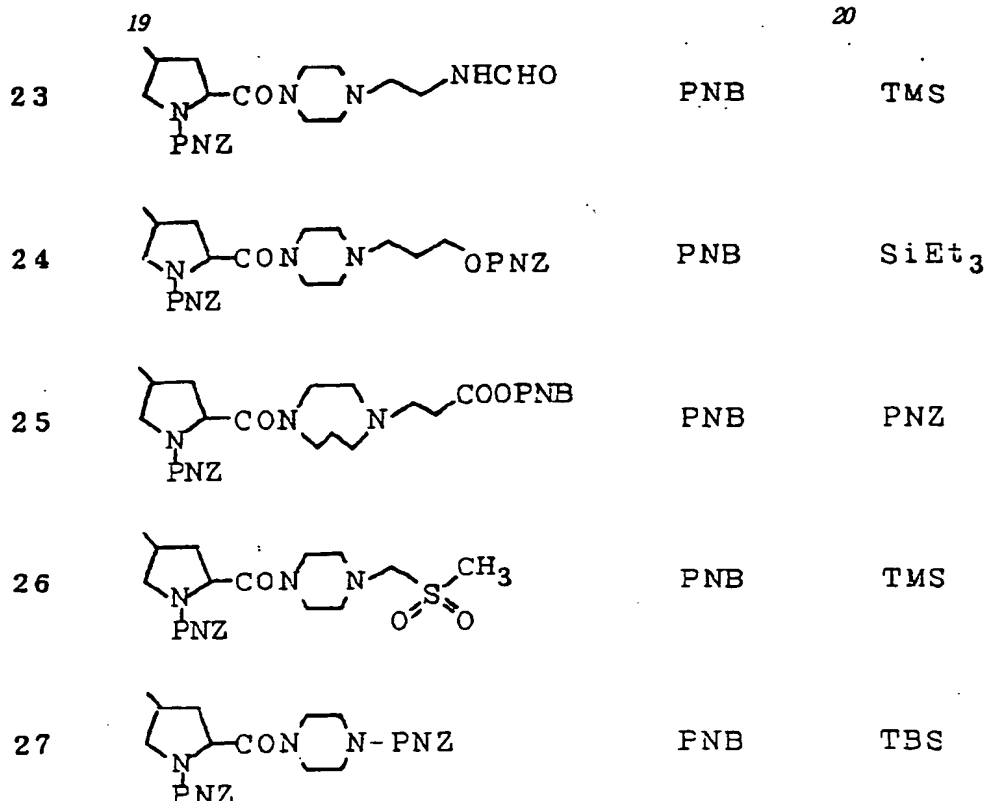
[0029]

[化13]

	17		18
14		PNB	TMS
15		PNB	TMS
16		PNB	PNZ
17			TMS
18		PNB	TMS
19		PNB	TMS
20		PNB	TBS
21		PNB	TMS
22			TMS

[0030]

[化14]



【0031】第1および2表中の略号は次の基をあらわす。

【0032】PNB：4-ニトロベンジル基

PNZ：4-ニトロベンジロキシカルボニル基

TMS：トリメチルシリル基

TBS：tert-ブチルジメチルシリル基

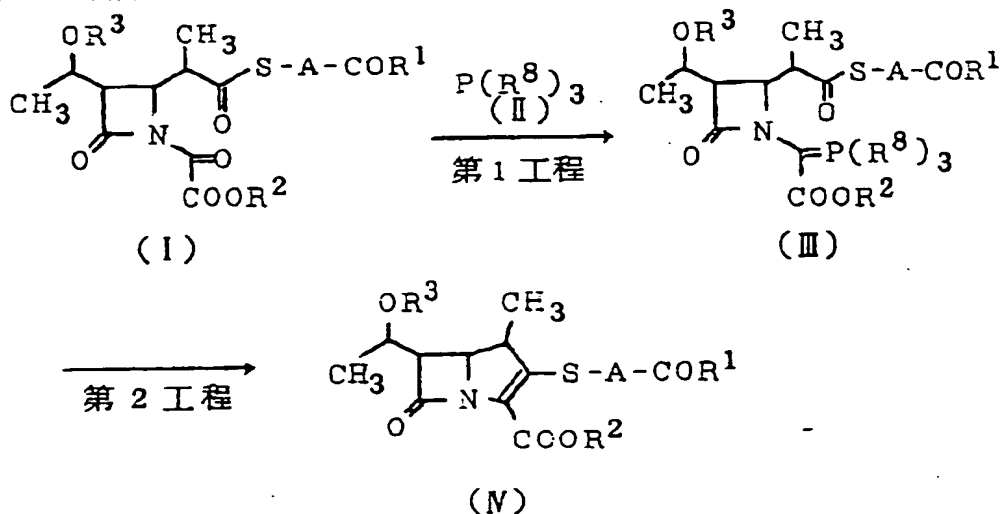
式(I)、(III)および(IV)で表わされる化合物はその不斉炭素に基づく種々の異性体が存在する。式(I)、  
(III)および(IV)はそれぞれ、これらの異性体の一つまたは混合物を示す。それらの異性体で好適なものとしては、チエナマイシンに代表されるカルバベネム骨格の1\*

\*位に相当する炭素の配位がR配位であり、5位および6位に相当する炭素の配位がチエナマイシンと同一配位である(5S, 6S)配位であり、6位置換基の保護された水酸基を有するα位の炭素の配位がR配位である化合物をあげることができる。

【0033】式(I)を有する化合物を式(II)の化合物と反応させると式(III)を有する化合物を与え、(II)は溶媒中加熱することにより環化反応が円滑に進行して、カルバベネム化合物(IV)を与える。

【0034】

【化15】

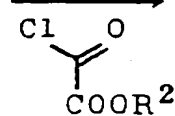
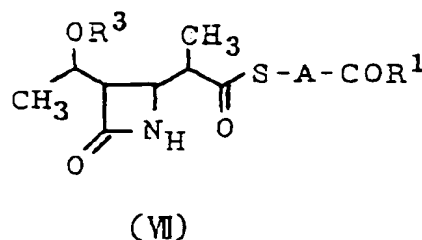
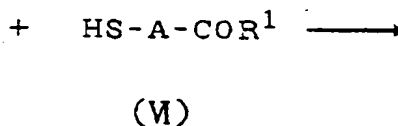
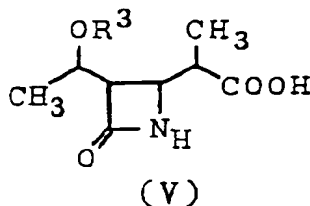


【0035】上記式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> およびAは前述したものと同意義を示す。

【0036】第1工程：式(I)を有する化合物と式(I) (化合物(II)は化合物(I)に対して2~6モル当量

使用される。)を有する化合物を無溶媒で、あるいは非プロトン性溶媒、たとえばヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミド中で混合し、30~150℃で2時間ないし20時間加熱したのち、溶媒、過剰の(II)および(II)から生成する酸素付加物(リン酸誘導体)を減圧下留去することにより、式(III)を有する化合物が得られる。

【0037】このようにして得られた式(III)を有する粗生成物は、精製することなく、そのまま次の工程に用いることができるが、必要ならばカラムクロマトグラフィーなどを用いることにより精製することができる。 \*



【0041】上記式中R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> およびAは前述したものと同意義を示す。

【0042】すなわち式(V)を有する化合物に式(VI)を有するメルカプタン誘導体を縮合剤、たとえばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾールまたはジフェニルホスホリルアジド-トリエチルアミンなどの存在下に反応させ化合物(VII)へ導き、次いでアルコキシオキサリクロリドを反応させて化合物(I)を得る。

【0043】

【発明の効果】本発明により、2-位に複雑な置換基を有する1-メチルカルバベネム誘導体(IV)の簡便かつ実用的な製法が確立できた。

【0044】一方、本発明の方法によって得られる一般

\*【0038】第2工程：化合物(III)をさらにトルエン、キシレン、メシチレンまたはクロロベンゼンなどの置換芳香族炭化水素溶媒中で、100~170℃で2~30時間加熱し、反応液の溶媒を留去する。残渣に溶媒を加え粉末化もしくは結晶化することによりまたは残渣をクロマトに付すことにより化合物(IV)を得ることができる。

【0039】なお、本発明に用いた出発物質である式(I)を有する化合物は次のようにして得ることができる。

【0040】

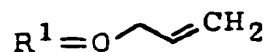
【化16】

式(IV)を有する化合物は、水酸基の保護基R<sup>3</sup>、カルボキシ基の保護基R<sup>2</sup>および2位側鎖のAおよびR<sup>1</sup>中の保護基を常法によって除去することにより、すぐれた抗菌活性を示す1-メチルカルバベネム誘導体へ導くことができる。

【0045】また式(IV)を有する化合物の

【0046】

【化17】



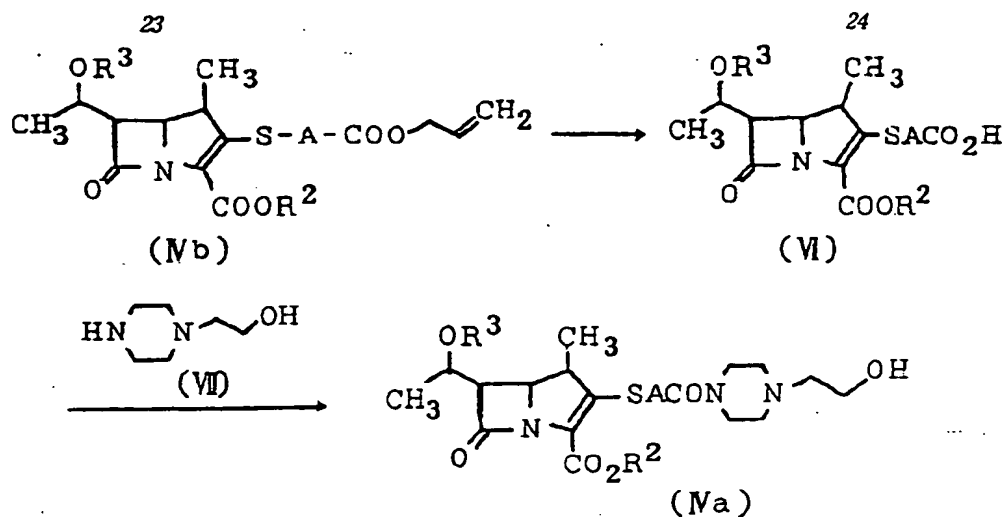
【0047】である(IVb)の場合は選択的脱保護によってカルボン酸誘導体(VI)

【0048】

【化18】

(13)

特開平4-368386



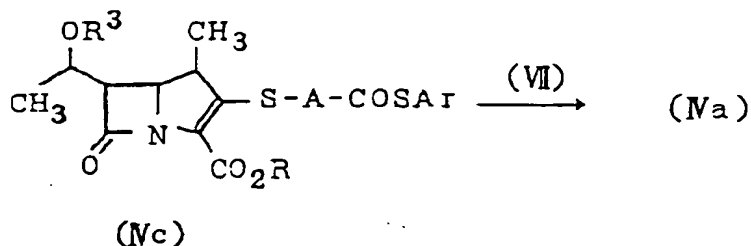
【0049】へ導くことができる。(VI)は環状アミン誘導体(VII)と適当な縮合剤の存在下反応させると化合物(IVa)を得ることが出来る。

【0050】式(IV)を有する化合物のR<sup>1</sup>がアリールチ\*

\*オ基(SAr)である(IVc)の場合、(IVc)は環状アミン誘導体(VII)と

【0051】

【化19】



【0052】適当な塩基の存在下反応させて、(IVa)に導くことが出来る。化合物(IVa)を常法に従って保護基R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>を除去するとすぐれた抗菌活性を示す1-メチルカルバペネム誘導体を得られる。

【0053】以下に(III)および(IV)の製造法を実施例および参考例によって示す。

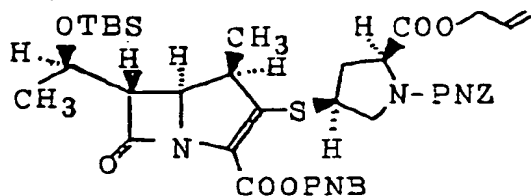
【0054】

【実施例】実施例1

(1R, 5S, 6S) - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ ] - 6 - [ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル ] - 1 - メチル - 1 - カルバペネム - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル

【0055】

【化20】



【0056】(3S, 4S) - 4 - [ (R) - 1 - [ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン

ン - 4 - イルチオ ] カルボニル ] エチル ] - 3 -

[ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル ] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシオキサリル) - 2 - アゼチジノン (500mg, 0.583mmol)

と亜リン酸トリエチル (600μl, 3.50mmol) の混合物を窒素気流下50℃で6時間攪拌する。反応混合物にヘキサンを加えて攪拌した後、ヘキサン可溶物をデカントにより除去する。ヘキサン不溶の油状物をもう一度ヘキサンで洗う。得られる油状のイリド化合物をメシチレン25mlに溶かす。窒素気流下、4時間加熱還流する。冷却後、減圧下溶媒を留去し、得られる油状残留物をローバーカラムBを用いる液体クロマトグラフィーで分離精製する。ベンゼン：酢酸エチル (2:1) 混合溶媒で溶出する部分を集め、目的化合物 (387mg, 収量80%) を粘稠油状物として得た。IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1770, 1710, 1655, 1610.

【0057】NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.07, 0.09 (6H, s×2), 0.85, 0.86 (9H, s×2), 1.15-1.27 (6H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.02-3.35 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 4.02, 4.11 (1H, dd ×2, J=10.7, 6.8Hz), 4.23-4.32

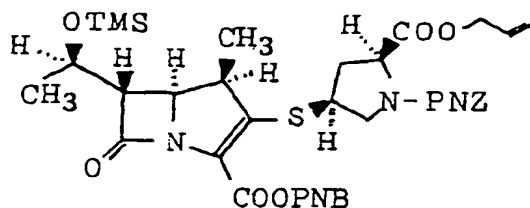
(2H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 4.58-4.68 (2H, m), 5.12-5.47 (6H, m), 5.76-5.98 (1H, m), 7.44-7.66 (4H, m), 8.19-8.26 (4H, m).

# [0058] 実施例2

(1R, 5S, 6S) - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 1-メチル-6 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

[0059]

[化21]



[0060] (3S, 4S) - 4 - [ (R) - 1 - [ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 3 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 2-アゼチジノン (130mg, 0.160mmol) と亜リン酸トリエチル (164μl, 0.956mmol) を窒素気流下50℃で5時間攪拌する。反応混合物にヘキサンを加えて攪拌した後、ヘキサン可溶物をデカントにより除去する。ヘキサン不溶の油状物をもう一度ヘキサンで洗う。得られる油状のイリド化合物をメシチレン6mlに溶かす。窒素気流下4時間加熱還流する。冷却後、減圧下溶媒を留去し、得られる油状残留物をローバーカラムBを用いる液体クロマトグラフィーで分離精製する。ベンゼン-酢酸エチル (4:1) 混合溶媒で溶出する部分を集め、目的化合物 (103mg, 収率82%) を粘稠油状物として得た。

IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1770, 1710, 1610

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.12, 0.13 (9H, s×2), 1.26 (6H, d, J=8.3Hz), 2.00-2.15 (1H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 3.23-3.35 (2H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.65-3.82 (1H, m), 4.01-4.12 (1H, dd×2, J=10.8, 7.3Hz), 4.18-4.29 (2H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 4.57-4.68 (2H, m), 5.12-5.49 (6H, m), 5.75-5.97 (1H, m), 7.4

26

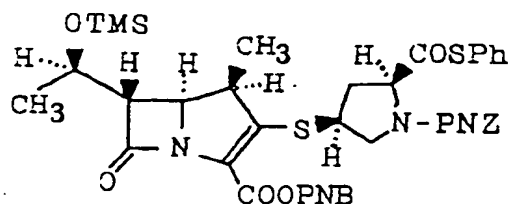
6, 7.51 (2H, d×2, J=8.8Hz), 7.65 (2H, d, J=8.8Hz), 8.20, 8.23 (2H, d×2, J=8.8Hz), 8.22 (2H, d, J=8.8Hz).

# [0061] 実施例3

(1R, 5S, 6S) - 1-メチル-2 - [ (2S, 4S) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - [ (フェニルチオ) カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

[0062]

[化22]



[0063] (3S, 4S) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4 - [ (R) - 1 - [ (2S, 4S) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - [ (フェニルチオ) カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 2-アゼチジノン (88.0mg, 0.102mmol) と亜リン酸トリエチル (105μl, 0.612mmol) の混合物を窒素気流下60℃で3時間攪拌する。反応混合物にヘキサン2mlを加えて攪拌した後、ヘキサン可溶物をデカントにより除去する。ヘキサン不溶の油状物をもう一度ヘキサンで洗う。得られる油状のイリド化合物をメシチレン5mlに溶かす。窒素気流下、4時間加熱還流する。冷却後、減圧下溶媒を留去し、得られる油状残留物をローバーカラムを用いる液体クロマトグラフィーで分離精製する。ベンゼン:酢酸エチル (3:1) 混合溶媒で溶出する部分を集め、目的化合物 (60.0mg, 収率70%) を粘稠油状物として得た。

IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1770, 1710, 1605.

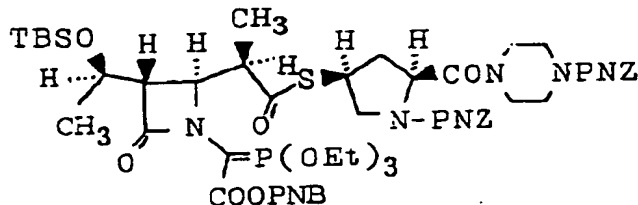
[0064] NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.14 (9H, s), 1.27 (6H, d×2, J=6.6Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.25-3.37 (2H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.65-3.90 (1H, m), 4.15-4.29 (2H, m), 4.63-4.82 (1H, m), 5.14-5.48 (4H, m), 7.28-7.42 (5H, m), 7.52, 7.55 (2H, d×2, J=8.6Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6Hz), 8.16-8.25 (2H, m), 8.19, 8.22 (4H,



d×2, J=8.3Hz).

【0065】実施例4

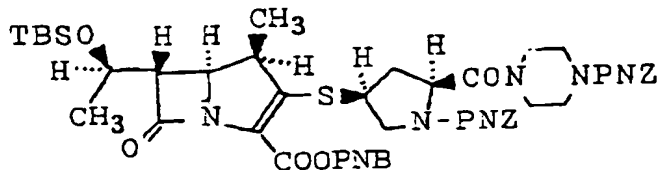
2-[ (3S, 4S) -3-[ (R) -1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4-[ (R) -1-[[ (2S, 4S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-[[4-(4-ニトロベンジルオキシ



【0067】(3S, 4S) -3-[ (R) -1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4-[ (R) -1-[[ (2S, 4S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-[[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -1-(4-ニトロベンジルオキシオキサリル) -2-アゼチジノン (613mg)、亜リン酸トリエチル (574mg) およびハイドロキノン (24mg) をトルエン (10ml) 中、窒素雰囲気下20.5時間加熱還流した。溶媒を留去したのち残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル：シクロヘキサン (5：1～10：1)] で精製して、目的化合物 (455mg) を油状物として得た。

UVスペクトル  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) nm : 264.

【0068】NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -0.01-0.08 (6H, m), 0.85 (9H, ※



【0071】2-[ (3S, 4S) -3-[ (R) -1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4-[ (R) -1-[[ (2S, 4S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-[[4-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -2-オキソアゼチジン-1-イル] -2-(トリエトキシホスホラニリジン) 酢酸4-ニトロベンジルエステル (217mg) をハイドロキノン (10mg) とともにキシレン (10ml) 中、窒素雰囲気下に9時間150℃ (浴温) で加熱還流した。溶剤を留去し残渣にエーテルを加え、粉末化させ濾過することにより目的化合物 (126mg) を得た。

UVスペクトル  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) nm : 266, 314, 4.

【0072】IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 177

\*シカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -2-オキソアゼチジン-1-イル] -2-(トリエトキシホスホラニリジン) 酢酸4-ニトロベンジルエステル

【0066】

【化23】

※m), 1.20-1.40 (15H, m), 1.82-2.00 (1H, m), 2.56-2.75 (1H, m), 3.22-4.31 (21H, m), 4.62-4.77 (1H, m), 5.06-5.36 (6H, m), 7.43-7.56 (6H, m), 8.05-8.27 (6H, m).

【0069】実施例5

(1R, 5S, 6S) -6-[ (R) -1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -1-メチル-2-[[ (2S, 4S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-[[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

【0070】

【化24】

8.1709, 1661, 1644, 1606, 1523, 1461, 1432, 1407, 1374, 1346.

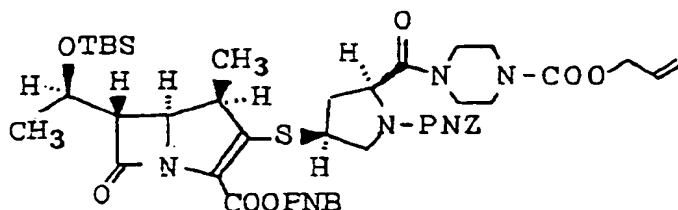
【0073】NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.06, 0.07, 0.08 (6H, s×3), 0.85, 0.86 (9H, s×2), 1.20-1.28 (6H, m), 1.83-2.04 (1H, m), 2.58-2.78 (1H, m), 3.21-3.88 (12H, m), 4.00-4.32 (3H, m), 4.66-4.78 (1H, m), 5.04-5.47 (6H, m), 7.42-7.66 (6H, m), 8.17-8.25 (6H, m).

【0074】実施例6

(1R, 5S, 6S) -2-[ (2S, 4S) -2-[[4-(アリルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イ

29

ル] カルボニル] -1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R) -1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボ\*



【0076】 (3S, 4S) -4- [(R) -1- [(2S, 4S) -2- [[4- (アリルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] -1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-アゼチジノン (100 mg, 0.103 mmol) と亜リン酸トリエチル (105 μl, 0.612 mmol) の混合物を、窒素気流下50℃で6時間攪拌する。ヘキサン3mlを加えてヘキサン可溶物をデカントして除去する。ヘキサン不溶の油状物をヘキサンでさらに洗浄した。後、メシチレン6mlに溶かし、窒素気流下で還流する。4時間後反応液を減圧下濃縮して得られる油状物を分取用薄層クロマトグラフィー [ヘキサン:酢酸エチル (5:1)] で精製する。目的化合物 (61 mg, 収率63%) を粘稠油状物として得た。

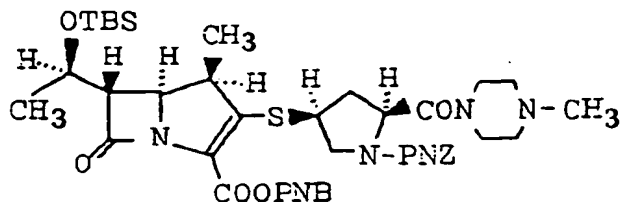
IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1770, 1710, 1660, 1610.

#### 【0077】 実施例7

(1R, 5S, 6S) -1-メチル-2- [(2S, 4S) -2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R) -1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

【0078】

【化26】



【0079】 参考例14で述べる化合物 (71 mg) と蒸留した亜リン酸トリエチル (0.5 ml) の均一混合物を窒素気流中、60℃で5時間加熱攪拌した。反応後、過剰の亜リン酸トリエチルを減圧下、35℃以下で留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (メルク社製シリカゲル No. 9385) に付し、酢酸エチル:メタノール (5:1) の混合溶媒で溶出する分画をあつめ、減

30

\*ン酸4-ニトロベンジルエステル

【0075】

【化25】

圧下溶媒を留去して無色油状のイリド体 (57 mg) を得た。

【0080】 上記イリド体 (22 mg) を、蒸留したメシチレン (4 ml) に溶解し、150℃の油浴で窒素気流下20時間加熱攪拌した。反応液を室温迄冷却し、減圧下、約1 mlまで濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール (3:1) の混合溶媒で溶出して無色油状の目的化合物 (6 mg) を得た。

IRスペクトル  $\nu_{max}$  (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1775, 1712, 1655, 1607, 1523.

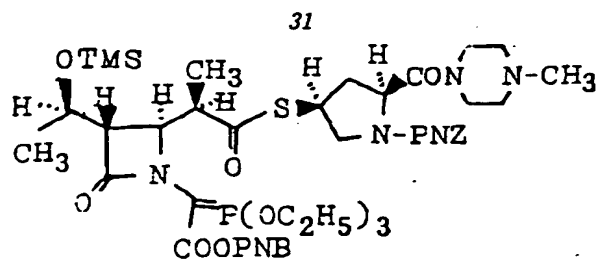
【0081】 NMR スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$ : 0.06, 0.07, 0.08 (6H, s×3), 0.85, 0.86 (9H, s×2), 1.13 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.23 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.83-1.98 (1H, m), 2.15-2.60 (4H, m), 2.26, 2.33 (3H, s×2), 2.64-2.80 (1H, m), 3.22-3.37 (2H, m), 3.39-3.77 (5H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.21-4.32 (2H, m), 4.70-4.79 (1H, m), 5.08, 5.30 (1H, d×2, J=13.7 Hz), 5.23 (1H, s), 5.25, 5.45 (2H, d×2, J=13.7 Hz), 7.44, 7.52 (2H, d×2, J=8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.17-8.25 (4H, m).

#### 【0082】 実施例8

2- [(3S, 4S) -3 [(R) -1- (トリメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(R) -1- [(2S, 4S) -2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -2-オキソアゼチジン-1-イル] -2- (トリエトキシホスホラニリデン) 酢酸4-ニトロベンジルエステル

【0083】

【化27】



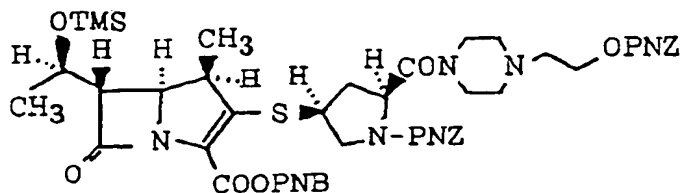
【0084】参考例16で述べるアゼチジノン(150mg)を乾燥塩化メチレン(1.5ml)に溶解し、氷冷下、窒素気流中、トリエチルミン(96.3μl)を滴下した。ついで、4-ニトロベンジルオキシオキサリクロリド(150mg)の塩化メチレン(1.5ml)溶液を5℃以下で10分間かけて滴下した。同温度で15分間攪拌した後、イソプロピルアルコール(53μl)を同温度で滴下し、さらに15分間攪拌した。後、反応混合物を減圧下濃縮した。残留物に水、酢酸エチルを加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥(硫酸マグネシウム)した。溶媒を留去して黄色油状のオキサリミド体(240mg)を得た。

【0085】上記オキサリミド体(240mg)と蒸留した亜リン酸トリエチル(3ml)の均一混合物を窒素気流中、60℃で4時間加熱攪拌した。反応後、過剰の亜リン酸トリエチルを減圧下35℃以下で留去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール(5：1)の混合溶媒で溶出する分画をあつめた。減圧下溶媒を留去して、淡黄色泡状の目的化合物(152mg)を得た。

NMR スペクトル(60MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.09 (9H, s), 1.05-1.45 (15H, m), 1.75-2.05 (1H, m), 2.1-2.85 (7H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.30-3.78 (6H, m), 3.83-4.50 (9H, m), 4.55-4.85 (1H, m), 5.02-5.35 (4H, m), 7.47 (4H, d, J=9.0Hz), 8.15 (4H, d, J=9.0Hz)。

#### 【0086】実施例9

(1R, 5S, 6S)-1-メチル-2-[(2S, 4S)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(R)-1-(トリメチルシリルオキシ)エチル]-1-カルバペン

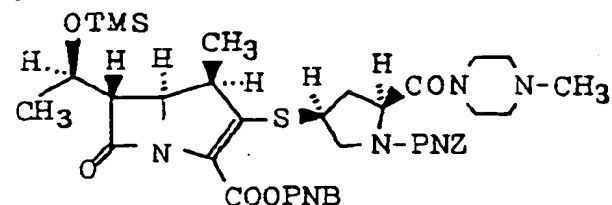


【0091】参考例20で述べる化合物(6.89g)と蒸留した亜リン酸トリエチル(11.2ml)の均一混合物を窒素気流中、60℃で4時間加熱攪拌した。反応

\*-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

【0087】

【化28】



【0088】実施例8で述べたイリド体(225mg)を、蒸留したメシチレン(25ml)に溶解し、165℃の油浴で窒素気流下4時間加熱攪拌した。冷却後、反応混合物をそのまま、フラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール(3:1)の混合溶媒で溶出して、微黄色泡状の目的化合物(79mg)を得た。

NMR スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.01 (9H, s), 1.13 (3H, d, J=6.6Hz), 1.15 (3H, d, J=6.6Hz), 1.71-1.87 (1H, m), 2.13, 2.19 (3H, s×2), 1.89-2.49 (5H, m), 2.52-2.68 (1H, m), 3.02-3.65 (6H, m), 3.70-4.20 (4H, m), 4.55, 4.68 (1H, m), 4.97, 5.17 (1H, d×2, J=13.5Hz), 5.10 (1H, s), 5.12, 5.34 (2H, d×2, J=13.7Hz), 7.32, 7.39 (2H, d×2, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.9Hz), 8.06-8.10 (4H, m)。

#### 【0089】実施例10

(1R, 5S, 6S)-1-メチル-2-[(2S, 4S)-2-[[4-[2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(R)-1-(トリメチルシリルオキシ)エチル]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

【0090】

【化29】

後、過剰の亜リン酸トリエチルを減圧下、30℃以下で留去し、残渣を先ずヘキサン(50ml×3回)、ついでイソプロピルエーテル(50ml×3回)で洗浄し、デカ

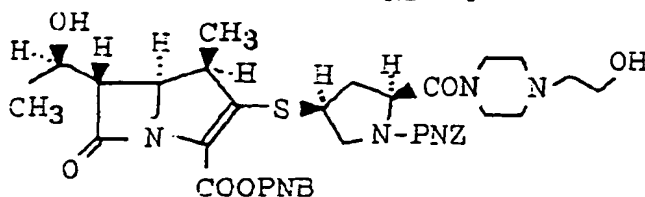
33

ントした。残渣を減圧下乾燥すると褐色油状のイリド体 (6.68g) が得られた。

【0092】上記イリド体 (5.18g) を、蒸留したメシチレン (350ml) に溶解し、170-175℃の油浴で、窒素気流下7時間撹拌した。反応液を室温迄冷却し、氷水、飽和食塩水で洗浄した。つづいて乾燥し、活性炭で処理後、45℃以下で溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧下溶媒を留去して、淡褐色泡状の目的化合物 (4.18g) を得た。

IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1771, 1751, 1712, 1657, 1607, 1522, 1442, 1404, 1377, 1347, 1321.

【0093】NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.12 (9H, s), 1.26 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.81-2.00 (1H, m), 2.32-2.78 (6H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 3.27\*



【0096】参考例24で述べるオキサリミド体 (450mg) を亜リン酸トリエチル (0.8ml) に溶解し、60℃で窒素気流下4.5時間撹拌した。後、30℃以下で減圧下過剰の亜リン酸トリエチルを留去して、イリド体を得た。

【0097】上記イリド体をメシチレン (37ml) に溶解し、活性炭 (60mg) で処理したのち濾過して活性炭を除去した。メシチレン濾液を窒素気流下165℃ (油浴) で6時間加熱撹拌した。反応終了後、減圧下35℃以下で溶媒を留去し、得られた残渣を少量の酢酸エチルに溶解し、活性炭で処理、溶媒を留去して目的の環化生成物を含む褐色油状物 (929mg) を得た。

TLC: シリカゲル、酢酸エチル: メタノール=20:1,  $R_f=0.25$ 。

【0098】上記の粗製の環化生成物 (929mg) をアセトン (9ml) に溶解し、氷冷下、フッ化カリ (175mg) を水 (2.7ml) に溶かした溶液、ついで酢酸 (0.4ml) を加え、1時間撹拌した。反応溶液から減圧下溶媒を留去した。残留物をそのままフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル: メタノール (2:1) の混合溶媒で溶出した。溶媒を留去したのち、残留物にクロロホルムを加え、不溶物を濾過除去した。濾液を濃縮して微黄色泡状物の目的化合物 (250mg) を得た。

IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1766, 1710, 1653, 1522, 1441, 1345.

【0099】NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 50

34

\*-3.75 (8H, m), 4.00-4.37 (5H, m), 4.63-4.78 (1H, m), 5.07, 5.30 (1H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 5.22 (1H, s), 5.26 (2H, s), 5.25, 5.47 (2H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 7.44, 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.18-8.25 (6H, m).

【0094】実施例11

(1R, 5S, 6S) -6- [(R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(2S, 4S) -2-[[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

【0095】

【化30】

1.32 (3H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 1.41 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.79-2.01 (1H, m), 2.36-2.83 (8H, m), 3.32 (1H, dd,  $J=6.6, 2.6\text{Hz}$ ), 3.39-3.97 (8H, m), 4.03-4.38 (5H, m), 4.67, 4.81 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 5.10-5.35 (1H, m), 5.28 (1H, s), 5.33, 5.55 (2H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 7.50, 7.56 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.24-8.30 (4H, m).

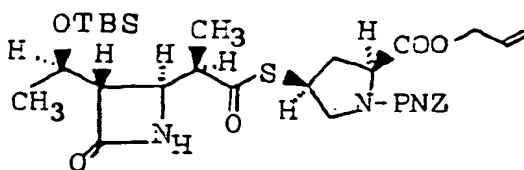
【0100】

【参考例】参考例1

(3S, 4S) -4- [(R) -1-[[ (2S, 4S) -2-(アリルオキシカルボニル) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -3- [(R) -1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -2-アゼチジン

【0101】

【化31】



35

【0102】(3S, 4R) - [(R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(R) - 1 - カルボキシエチル] - 2 - アゼチジノン (920 mg, 3.03 mmol) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に氷冷下、N, N' - カルボニルジイミダゾール (495 mg, 3.05 mmol) を加えてから室温に戻し 30 分間攪拌する。(2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 4 - メルカプト - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.10 g, 3.00 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌する。減圧下、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルのショートカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出する。溶媒を留去して標記化合物 (1.90 g, 収率 97%) を結晶として得た。

融点 99 - 100℃。

【0103】IR スペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1750, 1700, 1600, 1350.

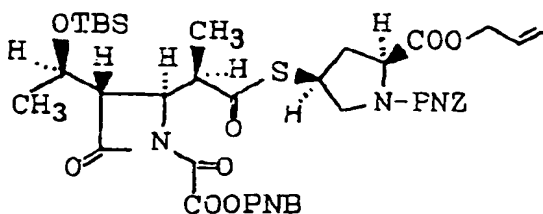
【0104】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.06 - 0.07 (6H, s  $\times$  2), 0.87 (9H, s), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.95 - 2.15 (1H, m), 2.70 - 2.90 (2H, m), 2.98 (1H, dd, J = 4.4, 2.4 Hz), 3.40 - 3.50 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 5.9, 2.4 Hz), 3.95 - 4.25 (3H, m), 4.47 (1H, m), 4.55 - 4.70 (2H, m), 5.10 - 5.37 (4H, m), 5.75 - 6.00 (1H, m), 5.84 (1H, brs), 7.46, 7.51 (2H, d  $\times$  2, J = 8.8 Hz), 8.10, 8.22 (2H, d  $\times$  2, J = 8.8 Hz).

【0105】参考例 2

(3S, 4S) - 4 - [(R) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 - [(R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシオキサリル) - 2 - アゼチジノン

【0106】

【化32】



36

【0107】(3S, 4S) - 4 - [(R) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 - [(R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 2 - アゼチジノン (980 mg, 1.51 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (630  $\mu$ l, 4.52 mmol) と 4 - ニトロベンジルオキシオキサリルクロリド (1.10 g, 4.52 mmol) を加え 1 時間攪拌する。反応混合液をそのままシリカゲルのショートカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン - 酢酸エチル (4:1) 混合溶媒で溶出する。得られた油状物を、次いでシリカゲル 20 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付しベンゼン - 酢酸エチル (20:1 ~ 10:1) 混合溶媒で溶出して標記化合物 (1.12 g, 収率 86%) を粘稠油状物として得た。

IR スペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1805, 1750, 1700, 1655, 1610.

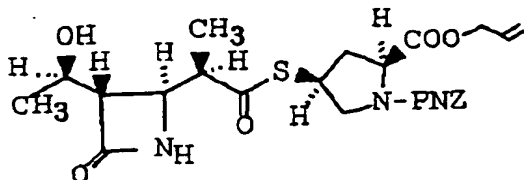
【0108】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.79 (9H, s), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.28 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.92 - 2.05 (1H, m), 2.61 - 2.75 (1H, m), 3.34 - 3.57 (3H, m), 3.90 - 4.13 (2H, m), 4.25 - 4.45 (3H, m), 4.55, 4.64 (2H, d  $\times$  2, J = 5.4 Hz), 5.10 - 5.44 (4H, m), 5.39 (2H, s), 5.74 - 5.97 (1H, m), 7.45, 7.51 (2H, d  $\times$  2, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 - 8.25 (2H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.8 Hz).

【0109】参考例 3

(3S, 4S) - 4 - [(R) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アゼチジノン

【0110】

【化33】



【0111】 (3S, 4S) - 4 - [ (R) - 1 -  
[[ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) -  
1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジ  
ン - 4 - イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 -  
[ (R) - 1 - tert-ブチルジメチルシリルオキシ] エ  
チル] - 2 - アゼチジノン (130mg, 0.200mmol)  
の アセトニトリル (1.3ml) 溶液に、氷冷下、三  
弗化ホウ素エーテル錯体 (24.6μl, 0.200mmol)  
を加え4時間攪拌する。反応溶液に希重曹水 (5ml)  
を加えたのち酢酸エチルで抽出する。抽出液を乾燥  
後溶媒を留去して得られる残留物 (118mg) を、シリ  
カゲル3gを用いるカラムクロマトグラフィーに付す。  
ベンゼン-酢酸エチル (3:1~1:5) 混合溶媒で溶  
出する部分を集め、標記化合物 (104mg, 収率97%)  
を固体 (融点63-67℃) として得た。酢酸エチ  
ル-ヘキサンから再結晶を行ない純品を得た。

融点 67-68℃。

【0112】 IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3500, 3425, 1750, 1710.

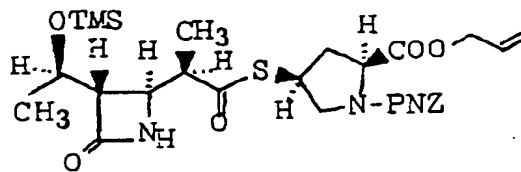
【0113】 NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :  
1.25-1.32 (6H, m), 2.09 (1H, m), 2.28 (1H, d, J=3.9Hz), 2.62-2.77 (1H, m), 2.83 (1H, quintet, J=6.8Hz), 2.99 (1H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J=7.3, 2.4Hz), 3.95-4.19 (3H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 4.58-4.68 (2H, m), 5.11-5.38 (4H, m), 5.76-5.98 (1H, m), 6.13 (1H, brs), 7.46, 7.51 (2H, d×2, J=8.8Hz), 8.20, 8.22 (2H, d×2, J=8.8Hz).

#### 【0114】 参考例4

(3S, 4S) - 4 - [ (R) - 1 - [[ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 2 - アゼチジノン

【0115】

【化34】



【0116】 (3S, 4S) - 4 - [ (R) - 1 -  
[[ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) -  
1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジ  
ン - 4 - イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 -  
[ (R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ゼチジノン  
(2.20g, 4.11mmol) の塩化メチレン (25ml)  
溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (1.85ml, 13.3mmol), 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (50mg, 0.41mmol) およびクロロトリメチルシラン (1.04ml, 8.19mmol) を加え、室温で15時間攪拌する。反応液を水洗いしたのち乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲル15gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1~1:2) 混合溶媒で溶出する部分を集め、標記化合物 (2.25g, 収率90%) を結晶として得た。

融点 124-126℃ (MeOH-H<sub>2</sub>Oから再結晶)。

【0117】 IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3420, 1760, 1705.

【0118】 NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :  
0.11 (9H, s), 1.18 (3H, d, J=6.4Hz), 1.24 (3H, d, J=6.8Hz), 2.06 (1H, m), 2.71-2.88 (2H, m), 2.99 (1H, dd, J=5.8, 2.0Hz), 3.43-3.49 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J=5.9, 2.0Hz), 3.97-4.18 (3H, m), 4.47 (1H, m), 4.58 (1H, d, J=5.9Hz), 4.67 (1H, d, J=3.9Hz), 5.11-5.38 (4H, m), 5.76-5.96 (1H, m), 5.86 (1H, s), 7.46, 7.51 (2H, d×2, J=8.8Hz, J=8.3Hz), 8.20, 8.23 (2H, d×2, J=8.3Hz, J=8.8Hz).

#### 【0119】 参考例5

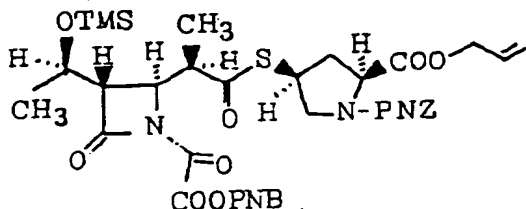
(3S, 4S) - 4 - [ (R) - 1 - [[ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ] カルボニル] エチル] 1 - (4-ニトロベンジルオキシ) カルボニル] - 3 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリル

39

ルオキシ) エチル] - 2-アゼチジノン.

【0120】

【化35】



【0121】 (3S, 4S) - 4 - [ (R) - 1 - 10  
 [[ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) -  
 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジ  
 ン - 4 - イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 -  
 [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] -  
 2-アゼチジノン (235mg, 0.387mmol) の塩化  
 メチレン (2ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン  
 (135μl, 0.969mmol) と4-ニトロベンジル  
 オキシオキサリクロリド (235mg, 0.965mmol)  
 を加え15分間撹拌する。反応混合液をそのままシリ  
 カゲルのショートカラムクロマトグラフィーに付し、  
 ベンゼン-酢酸エチル (1:1) 混合溶媒で溶出する。  
 溶媒を留去して得られる油状物を、ローバーカラムB  
 を用いるクロマトグラフィーで分離精製する。ベンゼン-  
 酢酸エチル (5:1) 混合溶媒で溶出する部分を集め  
 て、標記化合物 (243mg, 収率77%) を粘稠油状物  
 として得た。

IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (CDCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1805, 1750, 1705, 1610.

【0122】 NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$ : 0.04 (9H, s), 1.16 (3H, d, J = 30  
 6.4Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.8Hz),  
 1.92-2.05 (1H, m), 2.62-2.74  
 (1H, m), 3.38-3.54 (3H, m), 3.  
 89-4.12 (2H, m), 4.24 (1H, m),  
 4.33-4.45 (2H, m), 4.55, 4.64  
 (2H, d, J = 5.9Hz), 5.10-5.45 (4  
 H, m), 5.40 (2H, s), 5.74-5.97  
 (1H, m), 7.45, 7.51 (2H, d × 2, J  
 = 8.3Hz, J = 8.8Hz), 7.58 (2H, d, J  
 = 8.8Hz), 8.19-8.25 (2H, m), 8.  
 24 (2H, d, J = 8.8Hz).

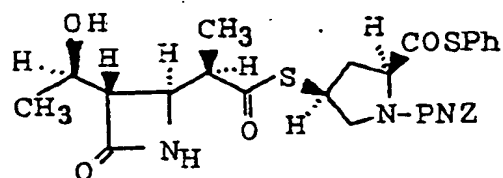
【0123】 参考例6

(3S, 4S) - 3 - [ (R) - 1 - ヒドロキシエチ  
 ル] - 4 - [ (R) - 1 - [[ (2S, 4S) - 1 - (4  
 -ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - [ (フェ  
 ニルチオ) カルボニル] ピロリジン - 4 - イルチオ] カ  
 ルボニル] エチル] - 2-アゼチジノン

【0124】

【化36】

40



【0125】 (3S, 4S) - 3 - [ (R) - (tert-  
 プチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [ (R)  
 - 1 - [[ (2S, 4S) - 1 - (4-ニトロベンジルオ  
 キシカルボニル) - 2 - [ (フェニルチオ) カルボニ  
 ル] ピロリジン - 4 - イルチオ] カルボニル] エチル]  
 - 2-アゼチジノン (150mg, 0.214mmol) のア  
 セトニトリル (1ml) 溶液に、氷冷下三弗化ホウ素エ  
 テル錯体 (51.7μl, 0.420mmol) を加え1時間撹拌  
 する。反応液に希重曹水 (5ml) を加えたのち、酢酸エ  
 チルで抽出する。抽出液を乾燥後、溶媒を留去して標記  
 化合物 (120mg, 収率95%) を粘稠油状物として得  
 た。

IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3500, 3420, 1760, 1710.

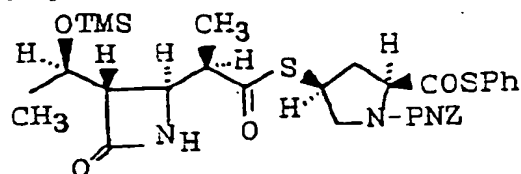
【0126】 NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :  
 1.19-1.30 (6H, m), 1.90-2.00  
 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.82 (1  
 H, m), 2.88 (1H, brs), 2.93 (1H,  
 d, J = 5.9Hz), 3.45-3.60 (1H,  
 m), 3.77 (1H, d, J = 7.9Hz), 4.00  
 -4.30 (3H, m), 4.69 (1H, m), 5.  
 14-5.43 (2H, m), 6.55 (1H, brs  
 ), 7.24-7.42 (5H, m), 7.51-  
 7.57 (2H, m), 8.17-8.24 (2H,  
 m).

【0127】 参考例7

(3S, 4S) - 4 - [ (R) - 1 - [[ (2S, 4S)  
 - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 -  
 [ (フェニルチオ) カルボニル] ピロリジン - 4 - イル  
 チオ] カルボニル] エチル] - 3 - [ (R) - 1 - (ト  
 リメチルシリルオキシ) エチル] - 2-アゼチジノン

【0128】

【化37】



【0129】 (3S, 4S) - 3 - [ (R) - 1 - ヒドロ  
 キシエチル] - 4 - [ (R) - 1 - [[ (2S, 4S) - 1  
 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 -  
 [ (フェニルチオ) カルボニル] ピロリジン - 4 - イル  
 チオ] カルボニル] エチル] - 2-アゼチジノン (12  
 50

41

0 mg, 0.204 mmol) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (84  $\mu$ l, 0.60 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (2.4 mg, 0.020 mmol) およびクロロトリメチルシラン (51  $\mu$ l, 0.40 mmol) を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を水洗いしたのち、乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲル4 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン-酢酸エチル (1:0~1:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 (120 mg, 収率 89%) を粘稠油状物として得た。

IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>)  $cm^{-1}$ : 3400, 1755, 1705.

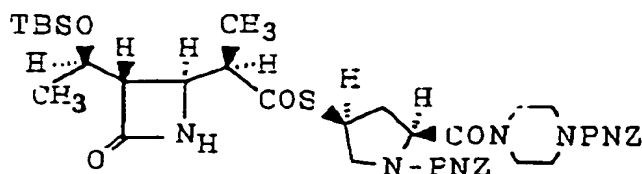
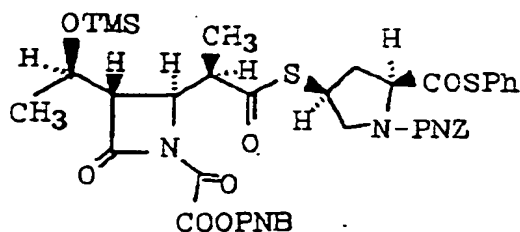
【0130】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.11 (9H, s), 1.18 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.25 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 2.13-2.25 (1H, m), 2.73-2.94 (2H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=5.3, 2.0$  Hz), 3.50 (1H, dd,  $J=11.2, 7.3$  Hz), 3.80 (1H, dd,  $J=5.9, 2.0$  Hz), 3.95-4.30 (3H, m), 4.66, 4.72 (1H, dd $\times 2$ ,  $J=8.6, 6.6$  Hz,  $J=7.9, 5.3$  Hz), 5.13-5.44 (2H, ABq $\times 2$ ,  $J=13.9$  Hz), 5.86 (1H, brs), 7.24-7.43 (5H, m), 7.52, 7.55 (2H, d $\times 2$ ,  $J=8.6$  Hz), 8.20, 8.24 (2H, d $\times 2$ ,  $J=8.6$  Hz).

【0131】参考例8

(3S, 4S) -1-(4-ニトロベンジルオキシオキサリル) -4-[ (R) -1-[[ (2S, 4S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-[ (フェニルチオ) カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -3-[ (R) -1-(トリメチルシリルオキシ) エチル] -2-アゼチジノン

【0132】

【化38】



【0137】(3S, 4R) -3-[ (R) -1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4-

\* 【0133】(3S, 4S) -4-[ (R) -1-[[ (2S, 4S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-[ (フェニルチオ) カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -3-[ (R) -1-(トリメチルシリルオキシ) エチル] -2-アゼチジノン (100 mg, 0.151 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (70  $\mu$ l, 0.50 mmol) と4-ニトロベンジルオキシオキサリルクロリド (122 mg, 0.501 mmol) を加え20分間攪拌する。反応混合液をそのままシリカゲルのショートカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン-酢酸エチル (1:1) 混合溶媒で溶出する。溶媒を留去して得られる油状物を、ローバーカラムBを用いる液体クロマトグラフィーで分離精製する。ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 混合溶媒で溶出する部分を集めて標記化合物 (112 mg, 収率 81%) を粘稠油状物として得た。

IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>)  $cm^{-1}$ : 1810, 1760, 1710.

【0134】NMR スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.05 (9H, s), 1.19-1.31 (6H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.65-2.83 (1H, m), 3.40-3.60 (3H, m), 3.93-4.06 (1H, m), 4.15-4.29 (2H, m), 4.36 (1H, brs), 4.57, 4.66 (1H, dd $\times 2$ ,  $J=8.3, 6.6$  Hz,  $J=8.6, 5.9$  Hz), 5.13-5.43 (2H, m), 5.37 (2H, s), 7.24-7.41 (5H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 8.18-8.27 (4H, m).

【0135】参考例9

(3S, 4S) -3-[ (R) -1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4-[ (R) -1-[[ (2S, 4S) -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-[[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -2-アゼチジノン

【0136】

40 【化39】

[ (R) -1-カルボキシエチル] -2-アゼチジノン (190 mg) およびN, N'-カルボニルジイミダゾー



ル (108mg) をアセトニトリル (4ml) 中 35-40℃ で 1 時間撹拌した。反応液を氷冷後、(2S, 4S) - 4-メルカプト-1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2- [[4- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピロリジン (364mg) のアセトニトリル溶液 (3 ml) を滴下し、同温度で 2 時間ついで室温で一夜放置した。溶剤を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、1N-塩酸、食塩水、5% 炭酸水素ナトリウム水、食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (展開剤: 酢酸エチル/シクロヘキサン=10/1) で精製し、粉末状の標記化合物 (390mg) を得た。

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1765, 1708, 1660, 1607, 1522, 1462, 1433, 1406, 1346, 1286, 1250, 1229.

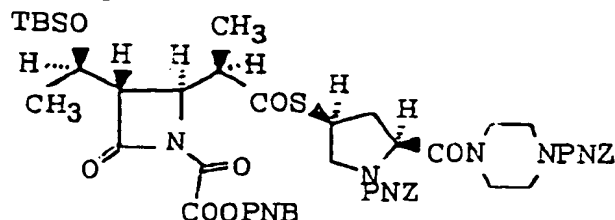
【0138】NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.15 (3H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.24 (3H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.82-2.00 (1H, m), 2.62-3.05 (3H, m), 3.20-3.76 (9H, m), 3.80-3.88 (1H, m), 3.91-4.05 (1H, m), 4.10-4.22 (2H, m), 4.68, 4.76 (1H, t  $\times 2$ ,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5.06-5.36 (4H, m), 5.80 (1H, s), 7.42-7.53 (4H, m), 8.17-8.26 (4H, m).

#### 【0139】参考例 10

(3S, 4S) - 3- [(R) - 1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4- [[ (2S, 4S) - 1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2- [[4- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 1- (4-ニトロベンジルオキシオキサリル) - 2-アゼチジノン

【0140】

【化40】



【0141】(3S, 4S) - 3- [(R) - 1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4- [(R) - 1- [[ (2S, 4S) - 1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2- [[4- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 2-アゼチジノン (390mg) を塩化メチレン (4ml) に溶かし、氷冷下、トリエチルアミン (138  $\mu\text{l}$ ) を滴下し、次いで 4-ニトロベンジルオキサリルクロリド (333mg) の塩化メチレン溶液 (4ml) を加えた。氷冷下、10 分間撹拌した後イソプロピルアルコール (0.5ml) を加え、20 分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (展開剤: 酢酸エチル/シクロヘキサン=3/1) で精製し、無色粉末状の標記化合物 (445mg) を得た。

UV スペクトル  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) nm: 265.

【0142】IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1808, 1758, 1706, 1661, 1607, 1523, 1463, 1434, 1405, 1347.

【0143】NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -0.06 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.77 (9H, s), 1.19 (3H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.82-2.01 (1H, m), 2.60-2.82 (1H, m), 3.25-3.79 (11H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.25-4.36 (1H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 5.05-5.43 (6H, m), 7.42-7.57 (6H, m), 8.16-8.24 (6H, m).

#### 【0144】参考例 11

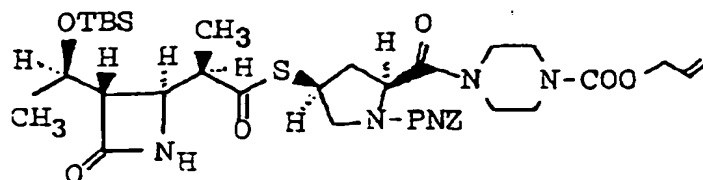
(3S, 4S) - 4- [(R) - 1- [[ (2S, 4S) - 2- [[4- (アリルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 3- [(R) - 1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 2-アゼチジノン

【0145】

【化41】

45

46



【0146】(3S, 4R) - 3 - [ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [ (R) - 1 - カルボキシエチル] - 2 - アゼチジノン (40.0 mg, 0.133 mmol) のアセトニトリル (0.8 ml) 溶液に、氷冷下N, N' - カルボニルジイミダゾール (23.7 mg, 0.146 mmol) を加えてから室温に戻し2時間攪拌する。(2S, 4S) - 2 - [[4 - (アリルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 4 - メルカプト-1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (63.5 mg, 0.133 mmol) を加えてさらに室温で1時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (5 ml) を加えて水洗いし、乾燥する。溶媒を留去して得られる残留油状物 (112 mg) を、シリカゲル4 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 2) 混合溶媒で溶出する。溶媒を留去して標記化合物 (85 mg, 収率84%) を粘稠油状物として得た。

IRスペクトル  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 3440, 1765, 1700, 1660, 1610, 1350.

【0147】NMR スペクトル (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 0.06 - 0.08 (6H, s  $\times$  4), 0.88, 0.89 (9H, s  $\times$  2), 1.11 - 1.15 (3\*

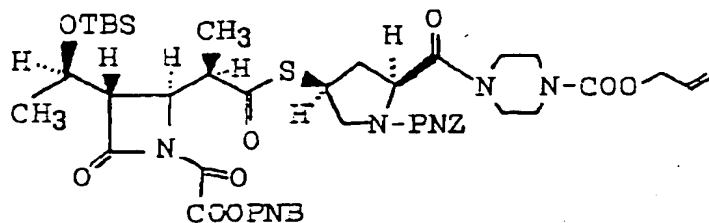
\*H, m), 1.20 - 1.25 (3H, m), 1.83 (1H, ddd, J = 13.1, 7.9, 6.6 Hz), 2.6 - 2.9 (2H, m), 3.00 (1H, m), 3.0 - 3.2 (1H, m), 3.3 - 3.7 (8H, m), 3.79 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 3.9 - 4.3 (3H, m), 4.5 - 4.6 (2H, m), 4.8 - 5.0 (1H, m), 5.1 - 5.2 (2H, m), 5.2 - 5.4 (2H, m), 5.95 (1H, ddt, J = 17.6, 10.8, 5.4 Hz), 7.56, 7.61 (2H, d  $\times$  2, J = 8.8 Hz), 8.21, 8.23 (2H, d  $\times$  2, J = 8.8 Hz).

【0148】参考例12

(3S, 4S) - 4 - [ (R) - 1 - [[ (2S, 4S) - 2 - [[4 - (アリルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 - [ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシオキサリル) - 2 - アゼチジノン

【0149】

【化42】



【0150】(3S, 4S) - 1 - [ (R) - 1 - [[ (2S, 4S) - 2 - [[4 - (アリルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 3 - [ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 2 - アゼチジノン (250 mg, 0.328 mmol) の塩化メチレン (2.5 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (0.46 ml, 3.3 mmol) ついで4-ニトロベンジルオキシオキサリルクロリド (160 mg, 0.657 mmol) を加え20分間攪拌する。反応液をそのままシリカゲルのショートカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) 混合溶媒で溶出する。溶媒を留去して得られる油状物を、シリカゲル10 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) 混合溶媒で溶出する部分を集め、標記化

合物 (177 mg, 収率56%) を粘稠油状物として得た。

IRスペクトル  $\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1810, 1760, 1700, 1660, 1610.

【0151】NMR スペクトル (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.05 (6H, s), 0.80 (9H, s), 1.10 - 1.45 (6H, m), 1.75 - 2.10 (1H, m), 2.35 - 3.30 (4H, m), 3.30 - 5.00 (15H, m), 5.05 - 5.35 (2H, m), 5.39 (2H, s), 5.65 - 6.20 (1H, m), 7.30 - 7.70 (4H, m), 8.24 (4H, d, J = 8.6 Hz).

【0152】参考例13

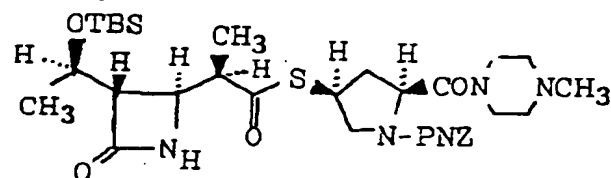
(3S, 4S) - 3 - [ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [ (R) - 1 - [[ (2S, 4S) - 2 - [ (4-メチルピペラジン-1

47

—イル) カルボニル] -1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -2-アゼチジノン

【0153】

【化43】



【0154】(3S, 4S) -3- [(R) -1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(R) -1-カルボキシエチル] -2-アゼチジノン (290mg) と乾燥アセトニトリル (3ml) の混合物を氷冷攪拌し、窒素を通じながら 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (156mg) を加えた。同温度で3分、さらに室温で30分間攪拌した。再び氷冷し、(2S, 4S) -4-メルカプト-2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] -1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル) ピロリジントリフルオロメタンスルホン酸塩 (530mg) の乾燥アセトニトリル (4ml) 溶液、ついでトリエチルアミン (0.3ml) を滴下した。後、室温に戻し、室温で一晩放置した。反応混合物から溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、溶媒を減圧下留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール=2：1の混合溶媒で溶出して微黄色泡状の標記化合物 (660mg) を得た。

TLC：酢酸エチル：メタノール=2：1,  $R_f=0.50$ 。

【0155】マスペクトル  $m/e$  : 692 ( $M^+ + 1$ )。

【0156】IRスペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$  : 3269, 2950, 1714, 1655, 1524, 1445, 1345。

【0157】NMR スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.15 (3H, d,  $J=5.9$ Hz), 1.24 (3H, d,  $J=7.3$ Hz), 1.83-1.94 (1H, m), 2.24, 2.31 (3H, s  $\times 2$ ), 2.35-2.59 (3H, m), 2.68-2.90 (2H, m), 2.99-3.01 (1H, m), 3.41-3.67 (6H, m), 3.84 (1H, d,  $J=5.9$ Hz), 3.96-4.02 (1H, m), 4.10-4.21 (2H, m), 4.70-4.76 (1H, m), 5.07, 5.33 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=13.9$ Hz), 5.23 (1H, s), 5.87 (1H, s), 7.45, 7.51 (2H, d  $\times 2$ ,  $J=8.6$ Hz), 8.25

48

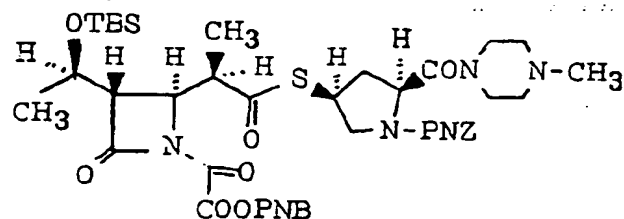
0.8, 2.2 (2H, d  $\times 2$ ,  $J=8.6$ Hz)。

【0158】参考例14

(3S, 4S) -3- [(R) -1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(R) -1- [(2S, 4S) -2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] -1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル) -2-アゼチジノン

10 【0159】

【化44】



【0160】参考例13で述べたアゼチジノン誘導体 (50mg) を塩化メチレン (0.5ml) に溶解し、氷冷下、窒素気流中、トリエチルアミン (31.3  $\mu$ l) を滴下した。ついで、4-ニトロベンジロキシカルボニルクロリド (49mg) の塩化メチレン (0.5ml) 溶液を10分間で5℃以下で滴下した。同温度で70分間攪拌した後、イソプロピルアルコール (80  $\mu$ l) を同温度で滴下し、さらに10分間攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルを加えて水、5%炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール=8：1の混合溶媒で溶出して無色油状の標記化合物 (10mg) を得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.01 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.19 (3H, d,  $J=6.3$ Hz), 1.28 (3H, d,  $J=7.3$ Hz), 1.83-1.93 (1H, m), 2.12-2.55 (5H, m), 2.23, 2.30 (3H, s  $\times 2$ ), 2.62-2.80 (1H, m), 3.35-3.72 (7H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 4.13 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=7.6$ Hz), 4.26-4.45 (1H, m), 4.65, 4.73 (1H, t  $\times 2$ ,  $J=7.6$ Hz), 5.07, 5.31 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=13.9$ Hz), 5.23 (1H, d,  $J=2.6$ Hz), 5.37, 5.42 (2H, d  $\times 2$ ,  $J=13.5$ Hz), 7.45, 7.51 (2H, d  $\times 2$ ,  $J=8.6$ Hz,  $J=8.9$ Hz), 7.58, 7.59 (2H, d  $\times 2$ ,  $J=8.6$ Hz), 8.18-8.27 (4H, m)。

【0161】参考例15

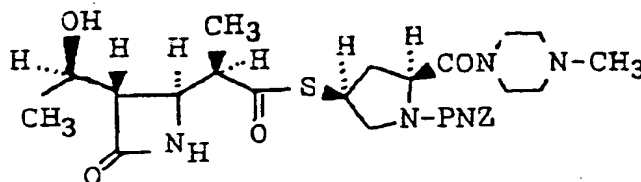
(3S, 4S) -3- [(R) -1-ヒドロキシエチル] -4- [(R) -1- [(2S, 4S) -2-

〔(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-  
1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジ  
ン-4-イルチオ〕カルボニル〕エチル〕-2-アゼチ\*

\*ジノン

【0162】

【化45】



【0163】参考例13で述べたチオエステル誘導体  
(5.0g)をメタノール(50ml)に溶解し、氷冷下3  
N-塩酸(19.3ml)を滴下し、ついで同温度で3.  
5時間攪拌した。反応後、炭酸水素ナトリウム(5.0  
g)を少量ずつ20分間で加えた。このときpHは5にな  
った。次に反応混合物から溶媒を減圧下留去し、得られ  
た残留物に適量の食塩を加え、酢酸エチルで抽出した。  
有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)後、溶媒を減圧下留  
去し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーに  
付し、酢酸エチル:メタノール=1:1の混合溶媒で溶  
出して微黄色泡状の標記化合物(3.4g)を得た。  
TLC:酢酸エチル:メタノール=1:2,  $R_f=0.4$   
0.

【0164】IRスペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3300,  
1757, 1711, 1651, 1522, 1447, 1344.

【0165】NMR スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ )  
 $\delta$ : 1.27 (3H, d,  $J=7.3$ Hz), 1.28  
(3H, d,  $J=6.4$ Hz), 1.85-1.96 (1  
H, m), 2.24, 2.31 (3H, s  $\times 2$ ), 2.\*

10\*25-2.57 (4H, m), 2.67-2.91 (2  
H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=6.4, 1.7$ Hz),  
3.40-3.70 (6H, m), 3.79 (1  
H, dd,  $J=6.8, 1.7$ Hz), 3.95-4.04  
(1H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 4.  
69, 4.76 (1H, dd  $\times 2$ ,  $J=8.3, 6.8$ Hz),  
5.07, 5.32 (1  
H, d  $\times 2$ ,  $J=13.7$ Hz), 5.23 (1H,  
s), 5.96 (1H, s), 7.45, 7.51 (2  
H, d  $\times 2$ ,  $J=8.8$ Hz), 8.19-8.24 (2  
H, m).

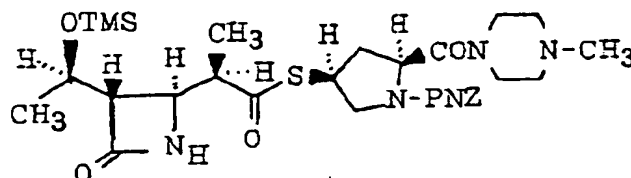
20

【0166】参考例16

(3S, 4S)-3-[(R)-1-(トリメチルシリ  
ルオキシ)エチル]-4-[(R)-1-[(2S, 4  
S)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カル  
ボニル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボ  
ニル)ピロリジン-4-イルチオ〕カルボニル〕エチル]  
-2-アゼチジノン

【0167】

【化46】



【0168】参考例15で述べたアルコール誘導体  
(2.9g)を乾燥塩化メチレン(29ml)に溶解し、  
窒素気流中、氷冷下でトリエチルアミン(4.87ml),  
ついでクロロトリメチルシラン(3.17ml)を  
滴下した。滴下後、室温で25分間攪拌した。後、反応  
混合物の溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を酢酸エ  
チルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗  
浄し、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロ  
マトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール=1:  
1の混合溶媒で溶出して無色粉末状の標記化合物(2.  
83g)を得た。

IRスペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3270, 1764,  
1714, 1655, 1523, 1446, 1345.

【0169】NMR スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :  
0.11 (9H, s), 1.18 (3H, d,  $J=6.$

4Hz), 1.23 (3H, d,  $J=6.8$ Hz), 1.8  
4-1.94 (1H, m), 2.24, 2.31 (3  
H, s  $\times 2$ ), 2.20-2.55 (4H, m), 2.  
68-2.88 (2H, m), 3.01 (1H, dd,  $J$   
=5.1, 1.9Hz), 3.41-2.70 (5H,  
m), 3.79 (1H, dd,  $J=5.6, 1.9$ Hz),  
3.96-4.09 (1H, m), 4.10-4.17  
(2H, m), 4.69-4.79 (1H, m), 5.  
06, 5.32 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=13.7$ Hz),  
5.23 (1H, s), 5.83 (1H, s), 7.4  
5, 7.51 (2H, d  $\times 2$ ,  $J=8.8$ Hz), 8.1  
8-8.24 (2H, m).

40

【0170】参考例17

(3S, 4S)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジ  
メチルシリルオキシ)エチル]-4-[(R)-1-

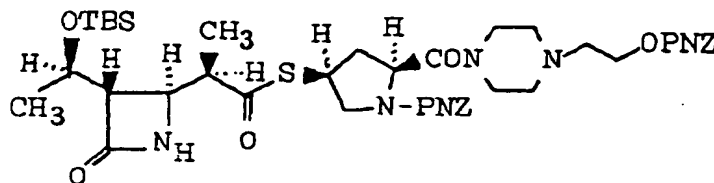
50

51

52

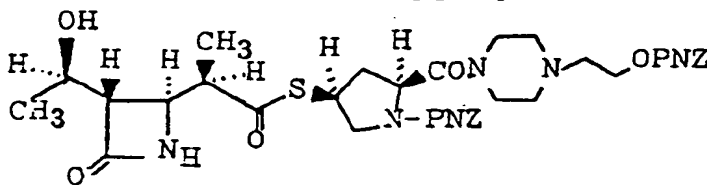
[[ (2S, 4S) - 2 - [[4 - [2 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル]

\*ル] エチル] - 2 - アゼチジノン  
【0171】  
【化47】



【0172】 (3S, 4S) - 3 - [(R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(R) - 1 - カルボキシエチル] - 2 - アゼチジノン (2.71 g) の乾燥アセトニトリル (25 ml) 溶液を氷冷撹拌し、窒素雰囲気下 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (1.46 g) を加えた。同温度で 3 分、さらに室温で 30 分間撹拌した。再び反応液を氷冷し、(2S, 4S) - 4 - メルカプト-2 - [[4 - [2 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] 20  
ホン酸塩 (6.83 g) の乾燥アセトニトリル (70 ml) 溶液、ついでトリエチルアミン (2.1 g) を滴下した。後、室温に戻し、室温で 1 時間撹拌し、ついで一晩放置した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、溶媒を減圧下留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (E. メルク社製シリカゲル No. 9385, 250 g) に付し、酢酸エチル: メタノール = 60 : 1 の混合溶媒 30  
で溶出して無色泡状の標記化合物 (8.19 g) を得た。

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3280, 1755, 1711, 1654, 1523, 1442, 1347. ※



【0176】 (3S, 4S) - 3 - [(R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(R) - 1 - [[ (2S, 4S) - 2 - [[4 - [2 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 2 - アゼチジノン (8.1 g) をメタノール (80 ml) に溶解し、氷冷下、撹拌しながら 3N-塩酸 (24 ml) を滴下した。滴下後同温度で 30 分撹拌し、さらに冷蔵庫に一晩放置し 50

※【0173】 NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :  
0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.15 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.24 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.80 - 1.86 (1H, m), 2.30 - 2.91 (7H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=5.9, 2.0$  Hz), 3.43 - 3.77 (5H, m), 3.85 (1H, d,  $J=5.4, 2.0$  Hz), 3.92 - 4.40 (6H, m), 4.62 - 4.77 (1H, m), 5.07, 5.31 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=13.2$  Hz), 5.17 - 5.23 (1H, m), 5.26 (2H, s), 5.84 (1H, br s), 7.44, 7.50 (2H, d  $\times 2$ ,  $J=8.6$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.20 - 8.25 (4H, m).

【0174】 参考例 18

(3S, 4S) - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - [(R) - 1 - [[ (2S, 4S) - 2 - [[4 - [2 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 2 - アゼチジノン

【0175】

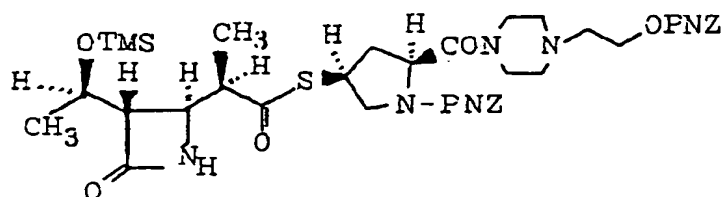
【化48】

た。反応混合物に氷冷下、炭酸水素ナトリウムを加えて pH 5 ~ 6 に調整した。ついで減圧下濃縮し、残渣に少量の水を加えて酢酸エチルで抽出した。水層を食塩で飽和し、同溶媒でさらに抽出した。抽出液をあわせ、溶媒を減圧下留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 150 g 使用) に付し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1 ~ 10 : 1) 混合溶媒で溶出して無色泡状の標記化合物 (5.9 g) を得た。

IR スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3380, 3270, 1752, 1710, 1650, 1607, 1522.

53

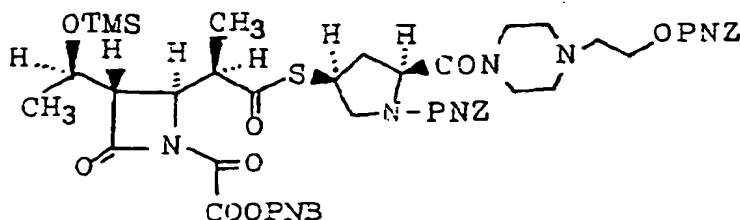
1443, 1405, 1405, 1347, 1263.  
 【0177】NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 1.27 (3H, d, J=6.8Hz), 1.28 (3H, d, J=6.4Hz), 1.82-1.99 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.40-2.95 (7H, m), 3.03 (1H, dd, J=6.4, 2.0Hz), 3.37-3.80 (5H, m), 3.78 (1H, dd, J=6.8, 2.0Hz), 3.95-4.48 (6H, m), 4.68, 4.73 (1H, t×2, J=8.1, 7.3Hz), 5.06, 5.32 (1H, d×2, J=13.4Hz), 5.21 (1H, s), 5.26 (2H, s), 5.99 (1H, br s), 7.45, 7.50 (2H, d×2, J=8.\*



【0180】参考例18で述べたアルコール誘導体 (4.0g) を乾燥した塩化メチレン (40ml) に溶解し、氷冷下窒素を通じながら、トリエチルアミン (3.6g)、ついでクロロトリメチルシラン (2.76g) を滴下した。後、室温で20分間攪拌した。反応混合物を再び氷冷し、メタノール (25ml) とシリカゲル (E.メルク社製No.7734, 3.3g) を加えて室温で3時間攪拌した。後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル40g使用) に付し、酢酸エチル-メタノール (40:1~20:1) 混合溶媒で溶出して無色泡状の標記化合物 (3.63g) を得た。

IRスペクトル  $\nu_{max}$  (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3300, 1756, 1713, 1656, 1529, 1443, 1405, 1347, 1251.

【0181】NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 0.11 (9H, s), 1.18 (3H, d, J=6.3Hz), 1.23 (3H, d, J=6.8Hz), 1.84-1.92 (1H, m), 2.30-2.80 (8H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 3.02\*



【0184】(3S, 4S) - 3 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [ (R) - 1 - [ (2S, 4S) - 2 - [ (4 - [ 2 - (4 - ニトロベン

\* 3Hz, J=8.8Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8Hz), 8.18-8.26 (4H, m).

【0178】参考例19

(3S, 4S) - 3 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [ (R) - 1 - [ (2S, 4S) - 2 - [ (4 - [ 2 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 2 - アゼチジノン

【0179】

【化49】

20\* (1H, dd, J=5.1, 1.7Hz), 3.35-3.65 (4H, m), 3.78 (1H, dd, J=5.9, 1.7Hz), 3.93-4.03 (1H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 4.22-4.37 (2H, m), 4.64-4.77 (1H, m), 5.06, 5.32 (1H, d×2, J=13.7Hz), 5.22 (1H, d, J=2.0Hz), 5.26 (2H, s), 5.86 (1H, br s), 7.44, 7.50 (2H, d×2, J=8.8Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8Hz), 8.15-8.27 (4H, m).

【0182】参考例20

(3S, 4S) - 3 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [ (R) - 1 - [ (2S, 4S) - 2 - [ (4 - [ 2 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - アゼチジノン

【0183】

【化50】

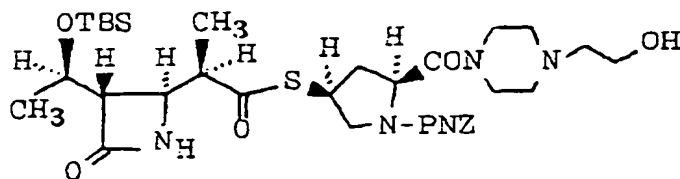
ジルオキシカルボニルオキシ) エチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニ

55

ル] エチル] -2-アゼチジノン (394 g) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、氷冷下、窒素気流中トリエチルアミン (1.39 g) を滴下した。ついで、p-ニトロベンジルオキシカルボニルクロリド (3.35 g) の塩化メチレン (30 ml) 溶液を15分間で5℃以下で滴下した。同温度で10分間攪拌した後、イソプロピルアルコール (1.04 ml) を同温度で滴下し、さらに10分間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、酢酸エチル (50 ml) を加えて、冷水、飽和食塩水の順で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して油状の標記化合物 (6.89 g) を得た。

IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1809, 1754, 1708, 1524, 1348, 1253.

【0185】NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.03 (9H, s), 1.20 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 1.28 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.81-1.92 (1H, m), 2.25-2.39 (1H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 3.35-3.60 (6H, m), 3.62-3.75 (1H, \*



【0188】(3S, 4S) -3- [(R) -1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(R) -1-カルボキシエチル] -2-アゼチジノン (5.0 g) の乾燥アセトニトリル (50 ml) 溶液を氷冷攪拌し、窒素雰囲気下、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (2.69 g) を加えた。同温度で3分、さらに室温で3時間攪拌した。再び氷冷し、(2S, 4S) -2- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] -4-メルカプト-1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -2-アゼチジノン (7.27 g) の乾燥アセトニトリル (20 ml) 溶液、ついでトリエチルアミン (5.80 ml) を滴下した。後、室温に戻し、室温で一晩放置した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール=6:1の混合溶媒で溶出して無色泡状の標記化合物 (11.72 g) を得た。

TLC: 酢酸エチル:メタノール=1:1,  $R_f=0.45$ .

【0189】IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 1759, 1710, 1524, 1442, 1345.

56

\*m), 3.85-4.02 (1H, m), 4.05-4.18 (1H, m), 4.20-4.40 (4H, m), 4.63, 4.71 (1H, t $\times 2$ ,  $J=7.8$  Hz), 5.05, 5.31 (1H, d $\times 2$ ,  $J=13.2$  Hz), 5.22 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 5.25 (2H, s), 5.35, 5.43 (2H, d $\times 2$ ,  $J=12.9$  Hz), 7.44, 7.50 (2H, d $\times 2$ ,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.15-8.28 (6H, m).

【0186】参考例21

(3S, 4S) -3- [(R) -1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(R) -1- [(2S, 4S) -2- [[4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] -1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -2-アゼチジノン

【0187】

【化51】

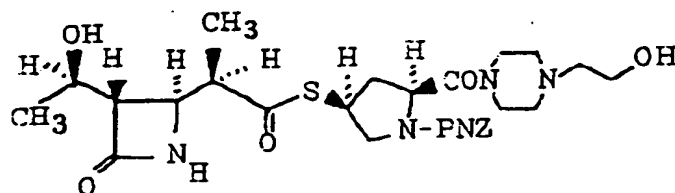
【0190】NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.15 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 1.24 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.84-1.95 (1H, m), 2.35-2.75 (7H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=3.9, 2.1$  Hz), 3.41-3.75 (8H, m), 3.85 (1H, dd,  $J=5.9, 2.1$  Hz), 3.93-4.08 (1H, m), 4.10-4.23 (2H, m), 4.67-4.79 (1H, m), 5.07, 5.32 (1H, d $\times 2$ ,  $J=13.7$  Hz), 5.21, 5.24 (1H, d $\times 2$ ,  $J=13.7$  Hz), 5.92 (1H, s), 7.45, 7.50 (2H, d $\times 2$ ,  $J=8.8$  Hz), 8.18-8.23 (2H, m).

【0191】参考例22

(3S, 4S) -3- [(R) -1-ヒドロキシエチル] -4- [(R) -1- [(2S, 4S) -2- [[4- (2-ヒドロキシ) エチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] -1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] カルボニル] エチル] -2-アゼチジノン

【0192】

【化52】



【0193】参考例21で述べたチオエステル誘導体 (3.0 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、氷冷しながら3N-塩酸 (11.0 ml) を滴下し、ついで同温度で5時間攪拌した。反応後、炭酸水素ナトリウム (2.79 g) を少量ずつ20分間かけて加えた。このときpHは約5になった。次に反応混合物の溶媒を減圧で留去し、得られた残留物にエタノールを加え、不溶物を濾別した。濾液を濃縮乾固し、フラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール=2：1の混合溶媒で溶出して無色泡状の標記化合物 (2.6 g) を得た。

IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3405, 3307, 1753, 1710, 1646, 1522, 1441, 1345.

【0194】NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 1.28 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 1.86-1.97 (1H, m), 2.05-2.21 (1H, br s), 2.39-2.80 (9H, m), 2.81-2.92 (1H, \*

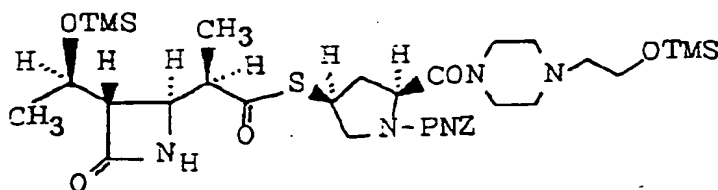
\*m), 3.03 (1H, dd,  $J=6.4, 2.2$  Hz), 3.46-3.75 (6H, m), 3.78 (1H, d,  $J=6.8, 2.2$  Hz), 3.95-4.07 (1H, m), 4.08-4.19 (2H, m), 4.69, 4.76 (1H, t  $\times 2$ ,  $J=7.6$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 5.07, 5.32 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=13.7$  Hz), 5.22, 5.23 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=13.7$  Hz), 6.00 (1H, s), 7.45, 7.50 (2H, d  $\times 2$ ,  $J=8.8$  Hz), 8.18-8.24 (2H, m).

【0195】参考例23

(3S, 4S) - 3 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル ] - 4 - [ (R) - 1 - [ (2S, 4S) - 2 - [ [ 4 - (2-トリメチルシリルオキシ) エチルピペラジン-1-イル ] カルボニル ] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ ] カルボニル ] エチル ] - 2 - アゼチジノン

【0196】

【化53】



【0197】参考例22で述べたジオール誘導体 (2.38 g) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、室温でイミダゾール (0.91 g) を加え、ついでクロロトリメチルシラン (1.1 ml) を滴下した後、2時間攪拌した。氷冷下、酢酸エチル (140 ml) を加えて、冷水 (100 ml  $\times 3$  回) 洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール=15：1の混合溶媒で溶出して無色状の標記化合物 (1.58 g) を得た。さらに、酢酸エチル：メタノール=2：1の混合溶媒で溶出して、無色泡状の出発物 (0.65 g) を回収した。

IRスペクトル  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3280, 1765, 1714, 1657, 1523, 1442, 1404, 1345.

【0198】NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.11 (9H, s), 0.12 (9H, s), 1.18 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 1.23 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.82-1.97 (1H, m), 2.35-2.80 (7H, m), 2.82-2.89

(1H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=4.6, 2.0$  Hz), 3.40-3.74 (7H, m), 3.79 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=5.6, 2.0$  Hz), 3.92-4.04 (1H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 5.07, 5.33 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=13.7$  Hz), 5.21, 5.24 (1H, d  $\times 2$ ,  $J=13.7$  Hz), 5.85 (1H, s), 7.44, 7.51 (2H, d  $\times 2$ ,  $J=8.6$  Hz), 8.19-8.24 (2H, m).

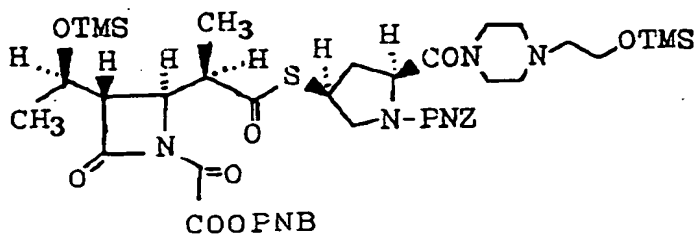
【0199】参考例24

(3S, 4S) - 3 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル ] - 4 - [ (R) - 1 - [ (2S, 4S) - 2 - [ [ 4 - (2-トリメチルシリルオキシ) エチルピペラジン-1-イル ] カルボニル ] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ ] カルボニル ] エチル ] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシオキサリル) - 2 - アゼチジノン

【0200】



【化54】



【0201】参考例23で得られたアゼチジノン誘導体 (254mg) を塩化メチレン (2.5ml) に溶解し、氷冷下、窒素気流中、トリエチルアミン (185μl) を滴下した。ついで、4-ニトロベンジルオキシオキサリルクロリド (243mg) の塩化メチレン (2.5ml) 溶液を15分間で5℃以下で滴下した。同温度で10分間攪拌した後、イソプロピルアルコール (75μl) を同温度で滴下し、さらに10分間攪拌した。反応後、溶媒を減圧で留去し、酢酸エチル (8ml) を加えて冷水、飽和食塩水の順で洗浄した。後、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して油状の標記化合物 (450mg) を得た。

TLC : 酢酸エチル : メタノール = 18 : 1,  $R_f = 0.70$ 。

【0202】NMR スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.03 (9H, s), 0.11 (9H, s), 1.20 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.28 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz), 1.81-1.96 (1H, m), 2.25-2.79 (7H, m), 3.35-3.75 (8H, m), 3.85-4.02 (1H), 4.07-4.19 (1H, m), 4.20-4.21 (1H, m), 4.23-4.47 (2H, m), 4.62-4.78 (1H, m), 5.04-5.30 (2H, m), 5.37, 5.45 (2H, d $\times$ 2,  $J = 13.2$  Hz), 7.45, 7.5 (2H, d $\times$ 2,  $J = 8.6$  Hz), 7.58, 7.59 (2H, d $\times$ 2,  $J = 8.9$  Hz), 8.18-8.28 (4H, m)。

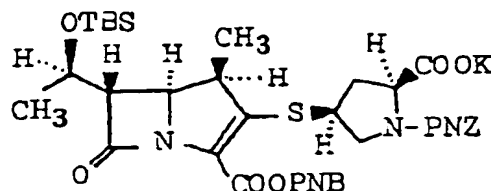
【0203】参考例25

(2S, 4S) - 4 - [ (4R, 5S, 6S) - 6 - [ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - メチル - 2 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0]ヘプト - 2 - エン - 1 - イルチオ] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸カリウム塩

【0204】

【化55】

10



20

【0205】(1R, 5S, 6S) - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (380mg, 0.46mmol) の塩化メチレン (1.3ml) 溶液に、窒素気流下室温でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (O) (26.6mg, 0.023mmol) とトリフェニルホスフィン (24.2mg, 0.0923mmol) を加える。ついで、2-エチルヘキサノ酸カリウムの0.50M酢酸エチル溶液 (1.01ml, 0.507mmol) を加えて、5分間攪拌する。溶媒を留去した後、イソプロピルエーテルを加えて得られる固体を集めエタノールに溶かす。イソプロピルエーテルを加えて再沈殿させ、標記化合物 (346mg, 収率91%) を粉末固体として得た。

30

融点 168-170℃。

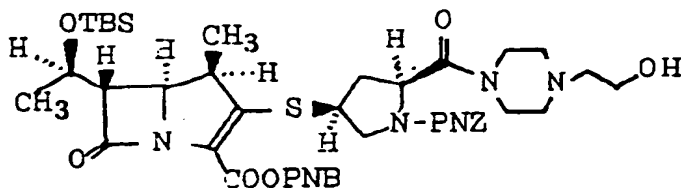
【0206】IRスペクトル  $\nu_{max}$  ( $CHCl_3$ )  $cm^{-1}$  : 1770, 1690, 1610。

【0207】NMR スペクトル (270MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 0.03 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.15 (3H, d,  $J = 5.9$  Hz), 1.16 (3H, d,  $J = 8.3$  Hz), 1.73 (1H, ddd,  $J = 12.7, 9.5, 6.3$  Hz), 2.64 (1H, dt,  $J = 12.7, 3.9$  Hz), 3.05-3.25 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.57 (1H, dt,  $J = 17.1, 7.3$  Hz), 3.69 (1H, m), 3.86-4.15 (2H, m), 4.19-4.30 (2H, m), 5.15 (2H, ABq,  $J = 15.1$  Hz), 5.35 (2H, ABq,  $J = 15.2$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.16 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)。

50 【0208】参考例26

61

(1R, 5S, 6S) - 6 - [ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - [[4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 1 \*



【0210】 (2S, 4S) - 4 - [ (4R, 5S, 6S) - 6 - [ (R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - メチル - 2 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 7-オキソ - 1-アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2-エン - 1-イルチオ] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸カリウム塩 (44.0mg, 0.0535mmol) の塩化メチレン (0.5ml) 溶液に、窒素気流下室温でシアノリン酸ジエチル (9.1μl, 0.060mmol) と N - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン (7.8mg, 0.060mmol) の塩化メチレン (0.1ml) 溶液を加えて1時間攪拌する。反応混合液を酢酸エチル3mlで希釈したのち、飽和食塩水1mlで洗浄する。乾燥後溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶を行ない、標記化合物 (41.3mg, 収率86%) を固体として得た。

融点 165-168℃。

【0211】 IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3430, 1775, 1705, 1655, 1605.

【0212】 NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.06, 0.08 (6H, s×2), 0.85, 0.86 (9H, s×2), 1.22-1.28 (6H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 2.40-2.81 (6H, m), 3.22-3.36 (2H, m), 3.42-3.87 (9H, m), 4.05, 4.17 (1H, dd×2, J=13.2, 6.8Hz), 4.22-4.31 (2H, m), 4.67-4.78 (1H, m), 5.06-5.42 (2H, m), 5.35 (2H, ABq, J=13.7Hz), 7.45, 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 9.21 (4H, d, J=8.8Hz).

【0213】 参考例27

(2S, 4S) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4 - [ (4R, 5S, 6S) - 4 - メチル - 2 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 6 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 7-オキソ - 1-アザビシクロ [3.2.0] - ヘプト - 2-エン - 1-イルチオ] ピロリジン - 2-カルボン酸カリウ

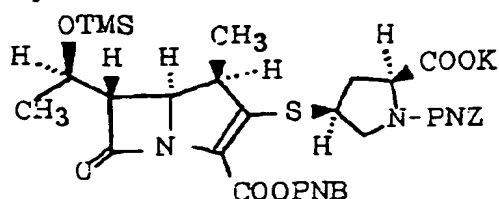
62

\* - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル  
【0209】  
【化56】

△塩

【0214】

【化57】



【0215】 (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - (アリルオキシカルボニル) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4-イルチオ] - 1 - メチル - 6 - [ (R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル (140mg, 0.179mmol) の塩化メチレン (0.5ml) 溶液に、窒素気流下室温でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (O) (10.4mg, 0.0090mmol) とトリフェニルホスフィン (9.5mg, 0.036mmol) を加える。ついで、2-エチルヘキサン酸カリウムの0.50M酢酸エチル溶液 (0.40ml, 0.20mmol) を加え攪拌する。5分後溶媒を留去し残留物にイソプロピルエーテルを加える。得られる固体をメタノールに溶かしたのち、イソプロピルエーテルを加えて再沈殿させ、標記化合物 (114mg, 収率82%) を粉末固体として得た。

融点 113-116℃。

【0216】 IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1770, 1690, 1605.

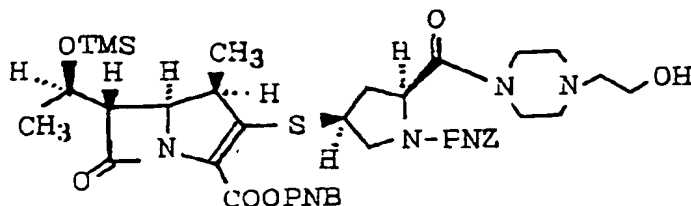
【0217】 NMR スペクトル (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.08 (9H, s), 1.04, 1.17 (3H, d×2, J=6.3Hz, J=5.9Hz), 1.16 (3H, d, J=7.8Hz), 1.65-1.83 (1H, m), 2.64 (1H, dt, J=12.7Hz, 3.9Hz), 3.07-3.37 (2H, m), 3.53-3.75 (2H, m), 3.85-4.15 (2H, m), 4.19-4.23 (2H, m), 5.15 (2H, ABq, J=15.1Hz), 5.30 (2H, ABq, J=14.4Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8Hz)

63

z), 7.73 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 8.16 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 8.22 (2H, d,  $J=8.8$ Hz).

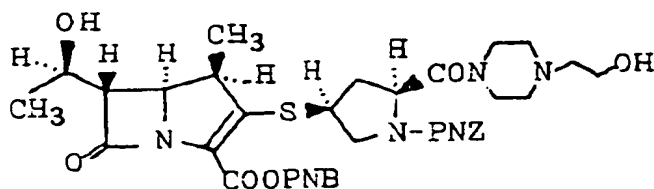
## 【0218】参考例28

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [[4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカ



【0220】(1) (2S, 4S) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 4 - [(4R, 5S, 6S) - 4-メチル-2 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 6 - [(R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-1-イルチオ] ピロリジン-2-カルボン酸カリウム塩 (110mg, 0.141mmol) の塩化メチレン (1.0ml) 溶液に、窒素気流下室温でシアノリン酸ジエチル (25μl, 0.16mmol) とN-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの1.0M塩化メチレン溶液 (0.40ml, 0.40mmol) を加え、1.5時間攪拌する。反応混合液を酢酸エチル7mlで希釈したのち、食塩水で洗浄する。乾燥後濃縮し、酢酸エチルとイソプロピルエーテルの混合溶媒から沈殿を生成させて集め、標記化合物 (113mg, 収率94%) を得た。

【0221】(2) (1R, 5S, 6S) - 1-メチル-2 - [(2S, 3S) - 2 - [(フェニルチオ) カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (30.0mg, 0.0359mmol) の塩化メチレン (0.2ml) 溶液に、4-(ジメチルアミノ) ピリジン (5.0mg, 0.041mmol) とN-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの1.0M塩化メチレン溶液 (40μl, 0.040mmol) を加え、室温で48時間攪拌す※



【0225】参考例28で述べた (1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [[4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 1-メチル-6 - (R) - 1 - (トリメ

64

\*ルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 1-メチル-6 - [(R) - 1 - (トリメチルシリルオキシ) エチル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

## 【0219】

【化58】

※る。反応液を酢酸エチル5mlで希釈したのち食塩水で洗浄する。乾燥後、溶媒を留去して得られる油状残留物を、分取用薄層クロマトグラフィー [展開溶媒: アセトニトリル-水 (6:1)] で精製し、アモルファス状の標記化合物 (22mg, 収率72%) を得た。

IRスペクトル  $\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>)  $cm^{-1}$ : 3440, 1770, 1705, 1655, 1610.

【0222】NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.12, 0.13 (9H, s), 1.23-1.29 (6H, m), 1.85-2.10 (1H, m), 2.40-2.90 (6H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 3.42-4.35 (12H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 5.03-5.49 (4H, m), 7.44, 7.51 (2H, d $\times$ 2, 8.8Hz), 7.65 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 8.21, 8.22 (4H, d $\times$ 2,  $J=8.8$ Hz).

## 【0223】参考例29

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [[4 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

## 【0224】

【化59】

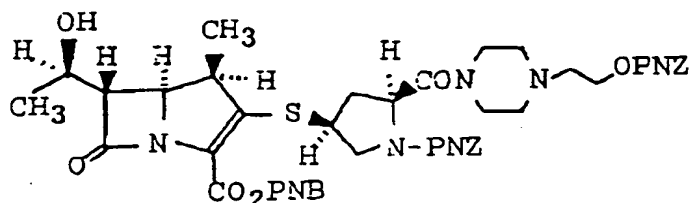
ルシリルオキシ) エチル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (50mg, 0.058mmol) を氷冷下、酢酸-テトラヒドロフラン-水 (6:3:1) 混合溶媒 (0.5ml) に溶かし、0℃で30分間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナ

65

トリウム水溶液を加えて中和したのち、酢酸エチル5mlずつで3回抽出する。乾燥後、溶媒を留去して得られる残留物を分取用薄層クロマトグラフィー〔展開溶媒：アセトニトリル-水（6：1）〕で精製して、アモルファス状の標記化合物（20mg, 収率45%）を得た。スペクトルデータは実施例11で述べた化合物のそれと一致した。

【0226】参考例30

(1R, 5S, 6S) - 1-メチル-6-[(R)-1\*



【0228】実施例10で得られた化合物（4.18g）をアセトン（39ml）に溶解し、氷冷下、フッ化カリ0.704gを水11.6mlに溶かした溶液、ついで、酢酸（1.61ml）を加え、45分間攪拌した。後、反応溶液から減圧下、溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加えて水、ついで飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、溶媒を留去した。残渣をエーテル洗浄（3回）すると粉末状の標記化合物（2.87g）が得られた。

IRスペクトル  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3430, 1769, 1751, 1710, 1653, 1607, 1521, 1443, 1347.

66

\*-ヒドロキシエチル]-2-[(2S, 4S)-2-[[4-[[2-(4-nitrobenzyloxycarbonyloxy)ethyl]piperazin-1-yl]carbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)piperidin-4-ylthio]-1-carbapen-2-em-3-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester

【0227】

【化60】

【0229】NMR スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :  
 1. 27, 1. 28 (3H, d $\times$ 2,  $J=7.3$ Hz),  
 1. 37 (3H, d,  $J=6.4$ Hz), 1. 78-1.  
 98 (1H, m), 2. 31-2. 80 (7H, m),  
 3. 27 (1H, dd,  $J=6.8, 2.4$ Hz) 3. 31  
 -3. 76 (8H, m), 4. 01-4. 33 (5H,  
 m), 4. 68, 4. 74 (1H, t $\times$ 2,  $J=7.8$   
 Hz), 5. 04-5. 52 (6H, m), 7. 44,  
 7. 51 (2H, d $\times$ 2,  $J=8.8$ Hz), 7. 55,  
 7. 65 (4H, d $\times$ 2,  $J=8.8$ Hz), 8. 17-  
 8. 25 (6H, m).

フロントページの続き

(72)発明者 川本 勲

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株  
 式会社内